

Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

---

**ZELLULÄRE UND HUMORALE GERINNUNGSPARAMETER BEI VERY  
LOW BIRTH WEIGHT (VLBW) UND EXTREMELY LOW BIRTH  
WEIGHT (ELBW)- NEONATEN MIT INTRAVENTRIKULÄREN  
HIRNBLUTUNGEN (IVH)**

---

Dissertation zur Erlangung des Doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes in Homburg

2018

---

Vorgelegt von:

Perrine Duppré

geboren am 08.10.1982 in Nancy/Frankreich



## Inhalt

<b>Inhalt</b> .....	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1 Einführung.....	9
1.2 Grundlagen .....	10
1.2.1 Die Frühgeburtlichkeit.....	10
1.2.2 Potenzielle Komplikationen der Frühgeburtlichkeit.....	11
1.3 Die intraventrikuläre Blutung (IVH) .....	15
1.3.1 Klassifikation .....	15
1.3.2 Pathogenese.....	17
1.3.3 Rolle des Gerinnungssystems.....	18
1.3.4 Klinische Manifestationen .....	19
1.3.5 Diagnostische Maßnahmen .....	19
1.3.6 Therapie von IVH.....	22
1.3.7 Mögliche Komplikationen .....	23
1.4 Die Blutgerinnung.....	25
1.4.1 Die primäre Hämostase: Bildung des « weißen Thrombus » .....	25
1.4.2 Die sekundäre Hämostase: Bildung des « roten Thrombus » .....	25
1.4.3 Laborchemische Testung .....	27
1.5 Fragestellung .....	28
<b>2 Material und Methodik</b> .....	<b>29</b>
2.1 Patientenauswahl und Patientenkollektiv.....	29
2.2 Daten und Zielvariablen.....	29
2.2.1 Kindliche Daten.....	29
2.2.2 Standardisiertes Vorgehen auf der neonatologischen Intensivstation am UKS .....	30
2.3 Gruppeneinteilung.....	32
2.4 Statistische Erfassung und Methodik.....	33
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1 Gesamtkollektiv .....	34
3.2 Peripartale Daten .....	34
3.3 Auftreten einer IVH in unserer Kohorte.....	38

# Inhalt

---

3.4	Die Gerinnungsparameter unserer Kohorte .....	42
3.4.1	Die zelluläre Blutgerinnung .....	42
3.4.2	Die humorale Blutgerinnung .....	44
3.5	Gegenüberstellung der IVH- und Nicht-IVH Gruppe .....	50
3.6	Multiple Regressionsanalyse .....	53
3.7	Komplikationen.....	53
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>78</b>
10.1	Publikationen.....	78
10.2	Postervorstellung.....	78
10.3	Danksagung .....	79
10.4	Bewilligung der Ethik-Kommission.....	80

### Zusammenfassung

#### **Zelluläre und humorale Gerinnungsparameter bei Very Low Birth Weight (VLBW) und Extremely Low Birth Weight (ELBW)- Neonaten mit intraventrikulären Hirnblutungen (IVH)**

**Hintergrund und Fragestellung:** Die intraventrikuläre Hirnblutung (IVH) stellt eine gefürchtete Komplikation bei Frühgeborenen dar und geht mit relevanten Langzeitkomplikationen und einer erhöhten Mortalität einher. Die Rolle und Bedeutung des Gerinnungssystems in der Pathogenese der IVH bei Frühgeborenen ist weiterhin Gegenstand einer kontroversen Debatte.

Ziel dieser Studie war es, Referenzwerte der humoralen und zellulären Blutgerinnung bei sehr und extrem kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 Gramm (VLBW-Neonaten) und < 1000 Gramm (ELBW-Neonaten) in den ersten 24 Lebensstunden zu generieren und eine mögliche Assoziation der humoralen und zellulären Gerinnungsparameter mit dem Auftreten einer IVH zu untersuchen.

**Material und Methodik:** In dieser retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 4 Jahren (2010-2013) wurden insgesamt 250 Neonaten eingeschlossen (männlich: 123; weiblich: 127; VLBW: 150 und ELBW: 100). Humorale und zelluläre Gerinnungsparameter wurden innerhalb der ersten 24 Lebensstunden bestimmt. Eine multiple Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um potenzielle Assoziationen zwischen IVH und bekannten Risikofaktoren und protektiven Faktoren der IVH (antenatale Steroidtherapie, Geburtsgewicht, Geschlecht, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), APGAR-Wert nach 10 Minuten sowie zellulären (Thrombozytenzahl, Normoblasten) und humoralen Gerinnungsparametern (INR (International Normalized Ratio), PTT (partielle Thromboplastinzeit) und Fibrinogen) zu untersuchen.

**Ergebnisse:** Das mittlere Geburtsgewicht lag bei  $1047.9 \pm 305.6$  g (Spanne: 320-1490 g). Sowohl die zellulären (Thrombozyten  $p = 0.031$ , Normoblasten  $p < 0.001$ ) als auch

## Zusammenfassung

---

die humoralen Gerinnungsparameter (INR,  $p < 0.001$ , Fibrinogen,  $p = 0.001$ , PT,  $p = 0.039$ , PTT,  $p < 0.001$  und Antithrombin III,  $p < 0.001$ ) waren vom Geburtsgewicht abhängig. Darüber hinaus waren in der multiplen Regressionsanalyse die INR-Werte bei Kindern mit IVH signifikant erhöht ( $p < 0.05$ ) und positiv mit dem Schweregrad der IVH korreliert (Spearman Korrelationskoeffizient: 0.193;  $p = 0.003$ ); ebenso waren in der multiplen Regressionsanalyse Fibrinogenwerte  $< 100$  mg/dl signifikant mit einem erhöhten IVH-Risiko verbunden ( $p < 0.01$ ).

**Schlussfolgerung:** Unsere Studie liefert solide Referenzwerte für zelluläre und humorale Gerinnungsparameter bei VLBW- und ELBW-Neonaten in den ersten 24 Lebensstunden. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass pathologische INR-Werte ( $p < 0.05$ ) und Fibrinogen-Werte unter 100 mg/dl ( $p < 0.01$ ) signifikant mit dem Auftreten einer IVH korreliert sind.

## Abstract

### **Cellular and humoral coagulation parameters and occurrence of IVH in Very Low Birth Weight (VLBW) and Extremely Low Birth Weight (ELWB) infants**

**Background and study purpose:** Intraventricular hemorrhage (IVH) is a major complication in preterm neonates with significant long-term morbidity and an increased mortality rate. The role of the immature coagulation system in the pathogenesis of IVH in these infants is still under debate. The aim of this study was to provide reference values for cellular and plasmatic coagulation parameters within the first 24 h of life, and to relate these findings to the incidence of IVH.

**Patients and methods:** In this retrospective study, a total of 250 infants (male: 123; female: 127; VLBW: 150 and ELBW: 100) were included over a 4-year-period (2010-2013). Coagulation studies were performed within the first 24 h of life in all infants. Multiple regression analysis was employed to demonstrate a potential association between IVH and a number of known risk and protective factors for IVH (antenatal steroids, birth weight, gender, IUGR, APGAR score at 10 minutes, platelet count, INR, PTT, fibrinogen).

**Results:** Mean birth weight was  $1047.9 \pm 305.6$  g (range: 320–1490 g). Both cellular (platelets  $p = 0.031$ , nucleated red blood cells  $p < 0.001$ ) and plasmatic coagulation parameters (INR,  $p < 0.001$ , fibrinogen,  $p = 0.001$ , PT,  $p = 0.039$ , PTT,  $p < 0.001$  and antithrombin III,  $p < 0.001$ ) were dependent on birth weight.

Moreover, employing multiple regression analysis, INR levels were significantly increased in neonates with IVH of any grade ( $p < 0.05$ ). Also, INR was positively correlated with the severity of IVH (Spearman's correlation coefficient: 0.193;  $p = 0.003$ ). While overall fibrinogen levels were not associated with IVH, a fibrinogen level  $< 100$  mg/dL significantly increased the risk for IVH (multiple regression analysis;  $p < 0.01$ ).

## Abstract

---

**Conclusions:** Our data provide a robust set of reference values for both cellular and humoral coagulation parameters in VLBW and ELBW infants in the first 24 h of life. Our results indicate that abnormal INR levels and fibrinogen levels < 100 mg/dL are significantly associated with the occurrence of IVH in this susceptible cohort.

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit nimmt in den letzten Jahrzehnten stets zu. Dank der Fortschritte in der Neonatologie ist die neonatale Sterblichkeit von Frühgeborenen dabei rückläufig (Platt et al. 2007).

Die Sterblichkeit der Frühgeborenen (FG) ist meistens die Folge von Komplikationen in der frühen postnatalen Behandlungsphase. Diese Komplikationen sind vor allem neurologischer (intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) oder Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)), respiratorischer (bronchopulmonale Dysplasie), infektiöser (Sepsis) oder gastrointestinaler (Nekrotisierende Enterokolitis) Genese (Horbar et al. 2012). Die neurologischen Komplikationen sind vor allem die Folge hämorrhagischer oder ischämischer Ereignisse (Bolisetty et al. 2014). Die genaue Ursache solcher Hirnblutungen ist heutzutage noch nicht komplett geklärt und vermutlich multifaktorieller Genese (Ballabh et al. 2010).

Mit der Einführung einer pränatalen Steroidprophylaxe zwischen 1980-1990 ist die IVH -Rate bei VLBW (Very Low Birth Weight) - und ELBW (Extremely Low Birth Weight) - Neonaten deutlich gesunken (Schmid et al. 2013). Die Inzidenz der IVH liegt heute bei circa 15-25% der Neonaten mit Geburtsgewicht < 1500 g (Schmid et al. 2013, McCrea et al. 2008).

Die Ursachen einer IVH hängen allerdings nicht ausschließlich mit der Frühgeburtlichkeit zusammen, sondern es spielen zudem weitere exogene als auch endogene Faktoren eine bedeutsame Rolle – einschließlich der zellulären und plasmatischen Gerinnung. Hierbei besteht eine Abhängigkeit der Aktivität der plasmatischen Gerinnungsfaktoren vom Gestationsalter bzw. dem Geburtsgewicht (Neary et al. 2013).

Neben der Frühsterblichkeit im Rahmen von IVH kommt es bei diesen Patienten gehäuft zum Auftreten von relevanten Langzeitkomplikationen. Es wird geschätzt, dass ungefähr 75% der Kinder, die eine IVH entwickeln, an einer anhaltenden neurologischen Entwicklungsstörung leiden. Dies hängt allerdings sehr stark vom Schweregrad der IVH ab (McCrea et al. 2008).

### 1.2 Grundlagen

#### 1.2.1 Die Frühgeburtlichkeit

Die WHO definiert die Frühgeburtlichkeit als jede Geburt, die vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) oder vor dem 259. Tag nach dem ersten Tag der letzten Menstruation auftritt (WHO World Health Organisation 1977).

Darüber hinaus gibt es zusätzliche Kategorien in Abhängigkeit des Gestationsalters:

- extremely preterm (< 28. SSW): extrem unreife FG
- very preterm (28. - < 32. SSW): sehr unreife FG
- moderate to late preterm (32. - < 37. SSW): mäßig unreife FG (Blencowe et al. 2013).

Was das Gewicht betrifft, spricht man von untergewichtigen Neugeborenen, « low birth weight infant (LBW) » bei einem Geburtsgewicht < 2500 g, sehr untergewichtigen Neugeborenen, « very low birth weight infant (VLBW) » bei einem Geburtsgewicht < 1500 g und extrem untergewichtigen Neugeborenen, « extremely low birth weight infant (ELBW) » bei einem Geburtsgewicht < 1000 g (Saigal et al. 2008).

Es wird geschätzt, dass 5-7% aller Geburten Frühgeburten sind, wobei in den Entwicklungsländern die Inzidenz möglicherweise viel größer sein dürfte (Beck et al. 2010).

Die Sterblichkeit der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g ist in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen; die assoziierte Morbidität ist dabei aber auf einem im Wesentlichen unveränderten Niveau geblieben (Platt et al. 2007).

Dennoch ist die Frühgeburtlichkeit in den entwickelten Ländern immer noch der Hauptgrund der frühen Sterblichkeit sowie für das Auftreten neurologischer Komplikationen (Blencowe et al. 2013, McCormick et al. 1985, Zeitlin et al. 2013).

Die Frühgeburtlichkeit kann in 2 Subtypen unterteilt werden: die spontane Frühentbindung bei spontaner Wehentätigkeit oder/und vorzeitigem Blasensprung, und die eingeleitete Frühentbindung bei elektiver Schnittentbindung bzw. eingeleiteten Wehen vor der 37. SSW (Blencowe et al. 2013).

Die genauen Ursachen der Frühgeburtlichkeit sind in ihrer Gänze noch nicht

vollkommen geklärt und vermutlich ebenfalls multifaktorieller Genese (Weichert et al. 2015). Sie hängt unter anderem mit dem Gesundheitszustand von Mutter und Kind, genetischen Prädispositionen, Mehrlingsschwangerschaft, Infektionen, Unfruchtbarkeitstherapie sowie sozioökonomischen Faktoren zusammen (Weichert et al. 2015, Beck et al. 2010). Es wird geschätzt, dass ungefähr 30-35% der Frühgeburten aufgrund mütterlicher oder kindlicher Infektionen entstehen, 40-45% sind spontane Frühgeburten und 25-30% treten nach vorzeitigem Blasensprung auf (Goldenberg et al. 2008).

### 1.2.2 Potenzielle Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

Frühgeborene können eine große Zahl von Komplikationen entwickeln. Diese treten in den meisten Fällen während des Krankenhausaufenthalts auf, aber auch Spätkomplikationen sind nicht selten. Die häufigsten Komplikationen sind vor allem pulmonale, zerebrale, kardiale oder gastrointestinale Genese.

Wegen ihrer Unreife sind Frühgeborene insbesondere von pulmonalen Komplikationen betroffen. Dazu gehören vor allem das Atemnotsyndrom (ANS) und die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD).

Das ANS oder „Respiratory Distress Syndrome (RDS) ist eine sehr häufige Komplikation der Frühgeburtlichkeit und zeigt bezüglich der Häufigkeit und Ausprägung eine inverse Korrelation zum Gestationsalter. Die Lungenunreife der Frühgeborenen ist gekennzeichnet durch eine reduzierte Surfactantkonzentration in den Alveolen. Surfactant wird von den Pneumozyten Typ II gebildet und senkt die Oberflächenspannung der Alveolen und wirkt dem Kollaps der Alveolen während der Ausatmung entgegen (Gortner et al. 2012).

Die BPD wurde erstmals vor gut 50 Jahren bei Frühgeborenen beobachtet und von Northway detailliert radiologisch und histologisch beschrieben (Northway et al. 1967). Diese chronische Lungenerkrankung wurde bei Kindern festgestellt, die im Rahmen eines ANS künstlich beatmet wurden und bei denen über einen längeren Zeitraum eine Therapie mit Sauerstoff durchgeführt wurde (Northway et al. 1967).

## Einleitung

---

Die heutige Definition der BPD beschreibt einen Sauerstoffbedarf im korrigierten Alter von vollendeten 36 SSW und lässt sich in 3 Schweregrade einteilen (leicht, moderat, schwer). Die Inzidenz liegt bei 30% der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000 g (Meyer et al. 2014, Jobe et al. 2001). Pathophysiologisch spielen neben der Organunreife insbesondere inflammatorische Prozesse eine Rolle, die mit einer pulmonalen Fibrose sowie einer Reduktion der Alveolenzahl einhergeht und somit eine reduzierte pulmonale Diffusionskapazität sowie Compliance nach sich zieht (Baud et al. 2016, Baraldi et al 2007).

Dank der antenatalen Kortikoidgabe sowie Fortschritten der Neonatologie mit der frühzeitigen postnatalen Surfactantgabe sowie effektiver, lungenprotektiver, nicht-invasiver Beatmungsformen kann die BPD heute besser verhindert bzw. behandelt werden (Baud et al. 2016, Jobe 2011, American Academy of Pediatrics 2014).

Eine weitere Komplikation ist die nekrotisierende Enterocolitis (NEC). Die NEC ist eine der schwerwiegendsten Krankheitsentitäten, die besonders unreife Frühgeborene betrifft (Fitzgibbons et al. 2009). Sie entwickelt sich in mehr als 85% der Fälle bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500g und einem Gestationsalter < 32 SSW (Thomson et al. 2008, Yee et al. 2012). Es handelt sich dabei um eine Entzündung des Darms, der im weiteren Verlauf nekrotisiert (Gortner et al. 2012).

Trotz intensiver Forschung ist die Pathogenese der NEC immer noch nicht völlig geklärt. Die meisten Studien vermuten eine multifaktorielle Genese, die gastrointestinale Unreife, genetische Prädispositionen und immunologische Faktoren umfasst (Neu et Walker 2011, Lin et Stoll 2006). Gastrointestinale Unreife bedeutet hierbei eine eingeschränkte Peristaltik sowie eine inadäquate Verdauung von Nahrung und eine insuffiziente mukosale Barriere gegen Bakterien. Darüber hinaus könnte eine übermäßige Entzündungsreaktion in Kombination mit einer unzureichend entwickelten Darmflora eine große Rolle in der Entstehung einer NEC spielen (Neu et Walker 2011). Die Sterberate der NEC liegt bei 20 bis zu 30%, besonders bei Neonaten, bei welchen chirurgische Eingriffe erforderlich sind (Fitzgibbons et al. 2009).

Klinisch kann sich die NEC sehr unterschiedlich äußern: von unspezifischen Symptomen, die über mehrere Tage verlaufen bis zu einem fulminanten Verlauf mit Multiorganversagen und Schock innerhalb weniger Stunden. Die Symptome können

## Einleitung

---

Nahrungsunverträglichkeit, Erbrechen, ausladendes Abdomen und Hämatochezie sein (Lin et Stoll, 2006). Pathognomisch für eine NEC sind radiologische Zeichen einer Pneumatosis intestinales oder der Nachweis von Luft im Portalvenensystem bei entsprechende Klinik und Symptomatik (Epelman et al. 2007). Sonografisch können schon kleine Luftmengen und eine fehlende bzw. pathologische Durchblutung dargestellt werden (Faingold et al. 2005).

Die Behandlung kann medikamentös oder chirurgisch erfolgen und hängt vom Stadium der Erkrankung ab (Bell et al. 1978, Neu et Walker 2011). Bei Diagnose einer NEC müssen eine parenterale Ernährung sowie eine antibiotische Therapie erfolgen. Fortgeschrittene Stadien und Perforation werden chirurgisch behandelt (Papillon et al. 2013, Shad et al. 2012, Downard et al. 2012).

In der Prävention der NEC scheint die Gabe von Muttermilch positive Einflüsse zu haben (Lucas et al 1990, American Academy of Pediatrics 2012). Auch die Verwendung von Probiotika könnte die Reifung der Darmflora fördern und somit eine bessere Abwehr gegen pathogene Erreger ermöglichen (Lin et Stoll 2006, Neu 2014)

Eine weitere Erkrankung ist die Frühgeborenen-Retinopathie - auch Retinopathia prematurorum genannt (ROP, Retinopathy of prematurity). Die ROP ist eine vasoproliferative Erkrankung der Augen, die bei Frühgeborenen die normale Gefäßentwicklung der Netzhaut beeinträchtigt. In fortgeschrittenen Fällen kann diese Komplikation zu Netzhautablösung und Blindheit führen (Hellström et al. 2013).

In der Pathogenese der ROP können zeitlich zwei Phasen unterschieden werden: Die erste Phase ist durch einen Entwicklungsstillstand der Vaskularisation der Retina nach der Frühgeburt und eine Reduzierung des IGF-1- (insulin-like Growth Factor) und des VEGF-Faktor (Vascular Endothelial Growth Factor) gekennzeichnet. Die zweite Phase ist durch eine massive Neoangiogenese gekennzeichnet (Cavallaro et al. 2014, Hellström et al. 2013). Diese Neoangiogenese mit resultierender sekundärer Fibrose kann folglich zu einer Netzhautablösung führen (Cavallero et al. 2014). Ziele der ROP Screening-Untersuchung bei Frühgeborenem ist das Früherkennen des Übergangs von Phase 1 in Phase 2, das heißt die Phase der Reaktivierung der retinalen Neoangiogenese (Stahl et Göpel 2015).

## Einleitung

---

Die ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) unterteilt die ROP in fünf Stadien beziehungsweise Schweregrade (The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 2005).

- Stadium 1: Demarkationslinie (begrenzt die vordere, vaskularisierte von der hinteren avaskularisierten Retina)
- Stadium 2: Zunehmende Breite und Höhe der Demarkationslinie
- Stadium 3: extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen
- Stadium 4: partielle Netzhautablösung
- Stadium 5: totale Netzhautablösung
- « Plus disease »: zusätzliches Kriterium, um den Schweregrad der ROP zu beurteilen. Sie beschreibt eine vermehrte Dilatation und Füllung der Venolen sowie Tortuositas der Arteriolen in mindestens 2 Quadranten des hinteren Pols und schließt eine Irishyperämie, eine Pupillenrigidität und eine Glaskörpertrübung im fortgeschrittenen Stadium ein.

Die prophylaktische Behandlung umfasst die Reduzierung der Risikofaktoren, das Vermeiden von langzeitiger künstlicher Beatmung und unkontrollierter Sauerstofftherapie (Stahl et Göpel 2015). Wenn die ROP sich trotz dieser Maßnahmen weiterentwickelt, kann die Lasertherapie als Behandlungsoption in Frage kommen (Stahl et Göpel 2015). Neue Therapiemöglichkeiten bestehen in der Verabreichung von VEGF-Inhibitoren (Stahl et Göpel 2015; Mintz-Hittner et al. 2011) oder Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF-1) - Inhibitoren (Xia et al. 2012).

Das Auftreten einer intraventrikulären Blutung (IVH) stellt eine weitere gravierende Komplikation der Frühgeburt dar und wird im Folgenden genauer erläutert und beschrieben.

### 1.3 Die intraventrikuläre Blutung (IVH)

IVH ist eine schwerwiegende Komplikation der Frühgeburtlichkeit und führt bei ELBW - und VLBW-Frühgeborenen in Abhängigkeit der Schwere der IVH häufig zu Langzeitkomplikationen und hoher Sterblichkeit (McCrea et al. 2008). Besonders gefährdet sind Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 SSW. Darüber hinaus nimmt die Inzidenz mit der Unreife der Frühgeborenen zu (McCrea et Ment 2008).

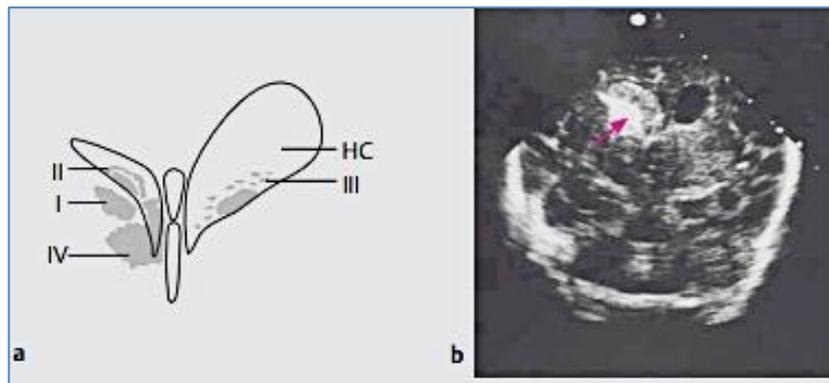
Trotz erhöhter Inzidenz der Frühgeburtlichkeit ist die Inzidenz der IVH bei Kindern mit einem Geburtsgewicht < 1500g rückläufig. Die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit lag bei 40-50% Anfang der 80er Jahre und bei 20% Ende der 80er Jahre (Ballabh, 2010). Dennoch ist das Auftreten einer IVH seitdem ziemlich konstant geblieben und ist immer noch ein Hauptproblem bei Frühgeborenen (Ballabh, 2010). In mehr als 50% der Fälle tritt die Blutung innerhalb der ersten 24 Lebensstunden auf (Linder et al 2003). Genetische Faktoren spielen in der Pathogenese der IVH möglicherweise ebenfalls eine Rolle (McCrea et Ment 2008).

#### 1.3.1 Klassifikation

Blutungen der Germinalmatrix sowie in den Hirnventrikeln und Parenchymlutung werden gewöhnlich als „Intraventrikuläre Blutung, IVH“ bezeichnet (IVH) (Deeg et al. 1999). Die Klassifikation nach Papile geht auf computertomografische Untersuchungen zurück, die in den ersten Lebenswochen bei Frühgeborenen durchgeführt wurden (Papile et al. 1978).

Die IVH wird in die folgenden 4 Stadien eingeteilt (Abb. 1):

- Grad I: Subependymale Blutungen
- Grad II: Ventrikeleinbruchsblutungen ohne Ventrikelerweiterung
- Grad III: Ventrikeleinbruchsblutungen mit Ventrikelerweiterung
- Grad IV: Ventrikeleinbruchsblutungen mit Blutungen ins Hirnparenchym oder isolierte Parenchymlutungen



**Abb. 1 : Schematische Darstellung der 4 Stadien der Hirnblutung beim Frühgeborenen (HC = Hydrozephalus). b: Sonografische Darstellung einer rechtshemisphärisch intraventrikulären Blutung im Stadium III nach Papile (Gortner et al. 2012).**

Die pädiatrische Sektion der DEGUM hat im Jahr 1998 unter Berücksichtigung der sonografischen Untersuchung eine weitere Klassifikation erstellt. Diese Klassifikation der Blutungen beinhaltet 3 Schweregrade (Deeg et al 1999) (Tabelle 1):

- Grad I: Subependymale Blutungen (Abb. 3)
- Grad II: Ventrikeleinbruchsblutungen, die weniger als 50 % des Ventrikellumens ausfüllen (Abb. 4)
- Grad III: Ventrikeleinbruchsblutungen, die mehr als 50 % des Ventrikellumens ein (Abb. 5)

Echogenitätsvermehrungen im Parenchym (früher Blutung Grad IV), die einer hämorrhagischen Infarzierung entsprechen, werden als eigene Entität aufgeführt (Deeg et al 1999). Die morphologische Beschreibung enthält neben einer Seitenangabe die Lokalisation der hämorrhagischen Infarzierung und deren Größe (Deeg et al 1999). Blutungen in Basalganglien, Kleinhirn und Stammhirn werden als eigene Entitäten beschrieben (Deeg et al. 1999). Bei posthämorrhagischer Ventrikelerweiterung wird zwischen passagerer Ventrikelerweiterung und therapiepflichtigem Hydrozephalus unterschieden (Deeg et al. 1999).

## Einleitung

Schweregrad	„Alte“ Klassifikation (Papile)	„Neue“ Klassifikation (DEGUM)
<b>Grad I</b>	Subependymale Blutung	Subependymale Blutung
<b>Grad II</b>	Ventrikeleinbruchsblutung ohne Ventrikeldilatation	Leichte bis mäßige Ventrikeleinbruchsblutung < 50% des Ventrikellumens
<b>Grad III</b>	Ventrikeleinbruchsblutung mit Ventrikeldilatation	Schwere Ventrikeleinbruchsblutung > 50% des Ventrikellumens
<b>Grad IV</b>	Ventrikeleinbruchsblutung und Blutung ins Parenchym	
<b>Hämorrhagische Infarzierung Hirnparenchym</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seitenangabe li/re</li> <li>• Lokalisation frontal/parietal/okzipital</li> <li>• Größe klein (<math>\leq 1</math> cm) mittel (1 bis <math>\leq 2</math> cm) groß (<math>&gt; 2</math>cm)</li> </ul>
<b>Blutung in andere Hirnareale</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basalganglien li/re</li> <li>• Kleinhirn li/re</li> <li>• Hirnstamm</li> </ul>
<b>Posthämorrhagische Ventrikelerweiterung</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung Seitenventrikel li/re</li> <li>• 3. Ventrikel</li> <li>• 4. Ventrikel</li> <li>• passagere Ventrikelerweiterung</li> <li>• permanenter Hydrozephalus</li> <li>• Shuntpflichtigkeit</li> </ul>

**Tabelle 1 : Vergleich zwischen alter und neuer Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen (Deeg et al. 1999)**

### 1.3.2 Pathogenese

Die Pathophysiologie der IVH bei Frühgeborenen ist noch nicht in Gänze geklärt. Sie ist multifaktorieller Genese und vermutlich neben der Frühgeburtlichkeit durch eine zerebrale Unreife mit einer suszeptiblen germinalen Matrix, eine Störung der zerebralen Perfusion bei eingeschränkter zerebraler Autoregulation und Gerinnungsstörungen bedingt (Ballabh 2010). Sie entwickelt sich meist in der germinalen Matrix, die in der subependymalen Schicht der Seitenventrikel lokalisiert ist. Aus dieser Schicht entwickeln sich die zukünftigen Neurone sowie Gliazellen (Astrozyten und Oligodendrozyten) (Ramenghi 2015).

Diese Struktur ist zwischen der 8. und 36. SSW vorhanden, erreicht ihre maximale Entwicklung gegen Ende der 25. SSW und hat sich am Ende der Schwangerschaft fast komplett zurückgebildet (Ramenghi 2015). Im Bereich der germinalen Matrix ist die Angiogenese sehr ausgeprägt und die Gefäße können aufgrund ihrer schwachen Membranen leicht rupturieren (Neary et al. 2015). In verschiedenen Situationen wie zum Beispiel bei Hypoxie, arterielle Hypotonie, Azidose oder Hyperkapnie kann die zerebrale Durchblutung bei eingeschränkter zerebraler Autoregulation beeinträchtigt werden und konsekutiv zu einer IVH führen (Volpe 1997). Die Folge dieser initialen Blutung ist das Ausschütten von Sauerstoffradikalen, proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 6 (IL-6) und Wachstumsfaktoren (z.B. VEGF), die die Gefäßdurchlässigkeit weiter erhöhen und demzufolge eine Größenzunahme der IVH begünstigen (Neary et al. 2015).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer IVH mit verschiedenen Risikofaktoren assoziiert ist (Poryo et al. 2017); dazu gehören Fertilitätsbehandlungen (IVF), fehlende pränatale Steroidgabe, antenatale Hämorrhagie oder Chorioamnionitis der Mutter, Frühgeburtlichkeit/niedriges Geburtsgewicht, „Outborn“-Geburt (postnatale Aufnahme/Verlegung in ein Krankenhaus der adäquaten Versorgungsstufe), niedriger Apgar-Wert, das männliche Geschlecht, Early Onset Sepsis, Atemnotsyndrom (Respiratory Distress Syndrom, RDS), Hypoxämie, Hyperkapnie, Pneumothorax, pulmonale Hämorrhagie und die Behandlung mit Vasopressoren (McCrea et Ment, 2008; Salonvaara et al. 2003; Linder et al. 2003; Poralla et al. 2012, Poryo et al. 2017).

Mutationen in Genen, welcher für verschiedene Entzündungsmediatoren wie IL-6 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) kodieren, spielen für das Auftreten einer IVH möglicherweise ebenfalls eine Rolle (McCrea et Ment 2008).

### 1.3.3 Rolle des Gerinnungssystems

Das fetale Gerinnungssystem reift proportional zum Gestationsalter. Die Synthese von Gerinnungsparametern beginnt circa in der 10. SSW und erreicht normale Erwachsenwerte circa 6 Monate nach Geburt (Neary et al. 2015).

In den letzten Jahrzehnten wurde die Rolle der plasmatischen Gerinnung und ihr Einfluss auf die Entwicklung und die Schwere der IVH bei Frühgeborenen erforscht. Hierbei zeigte sich in einzelnen Studien, dass ELBW-Neonaten „schlechtere“ Gerinnungsparameter aufweisen als reife Neugeborene und niedrige Fibrinogenspiegel ebenfalls mit dem Auftreten einer IVH assoziiert waren (Neary et al. 2013).

### 1.3.4 Klinische Manifestationen

Eine IVH kann sich klinisch sehr unterschiedlich manifestieren. Während manche Hirnblutungen asymptomatisch verlaufen und erst mittels Sonografie diagnostiziert werden, ist ein rascher Verlauf mit Verschlechterung des klinischen Zustands mit Schock innerhalb weniger Stunden möglich, ebenso wie ein prolongierter Verlauf über mehrere Tage. In diesem Fall können unterschiedliche Symptome wie eine gespannte Fontanelle, zerebrale Krampfanfälle, Apathie, Apnoen bzw. eine Kreislaufdepression mit arterieller Hypotonie im Vordergrund stehen (Robinson 2012).

### 1.3.5 Diagnostische Maßnahmen

Die heutzutage üblicherweise „bettseitig“ durchgeführte Sonografie ist nicht invasiv, hat keine relevanten Nebenwirkungen und erfordert keine Narkose oder Sedierung. Alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 SSW sowie alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g sollten innerhalb der ersten 3 Lebenstage sonografisch untersucht werden (Deeg et al. 1999). Eine Untersuchung am 1. Lebenstag ist hilfreich, um intrauterin entstandene von postnatalen Blutungen zu differenzieren (Deeg et al. 1999).

Die transfontanelle Ultraschalluntersuchung des Gehirns wird im Koronar- (Querschnitt des Gehirns) und Sagittalschnitt (Längsschnitt des Gehirns) durchgeführt (Orman et al. 2014) (Abb. 2). Die Durchführung der Untersuchung und die Interpretation der Bilder ist untersucherabhängig (Orman et al. 2014).

## Einleitung

---

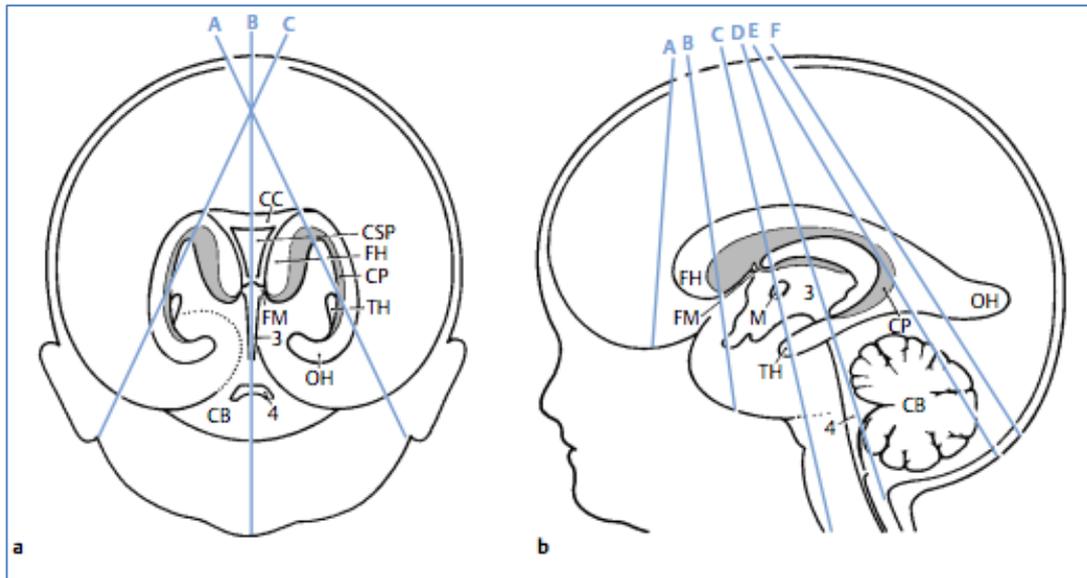


Abb. 2 : a. Sagittale Schnittebenen b. Koronare Schnittebenen. CB Zerebellum, CC Corpus Callosum, CP Plexus choroideus, CSP Cavum septi pellucidi, FH Frontalhorn, FM Foramen Monroi, M Massa intermedia, OH Okzipitalhorn, TH Temporalhorn, 3 III. Ventrikel, 4 IV. Ventrikel (Benz-Bohm 2005).

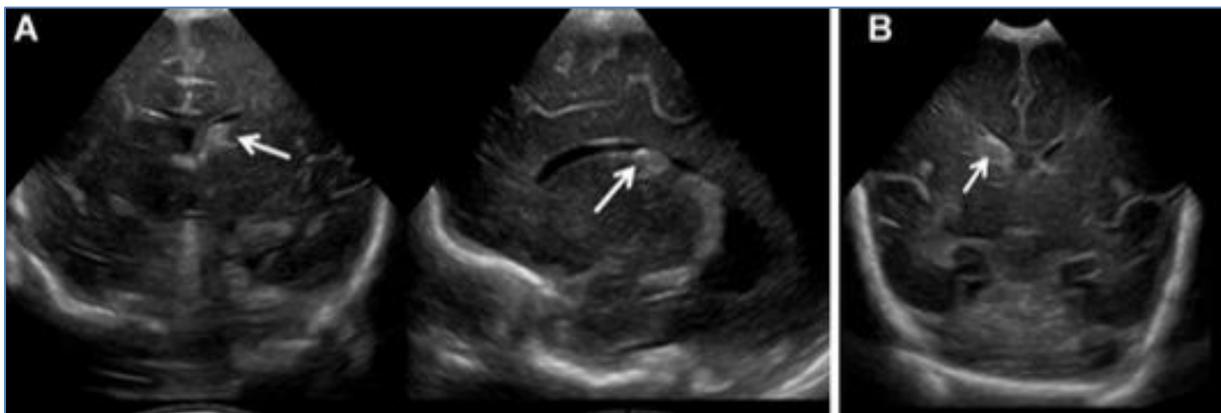


Abb. 3 : IVH Grad I (Orman et al. 2014)

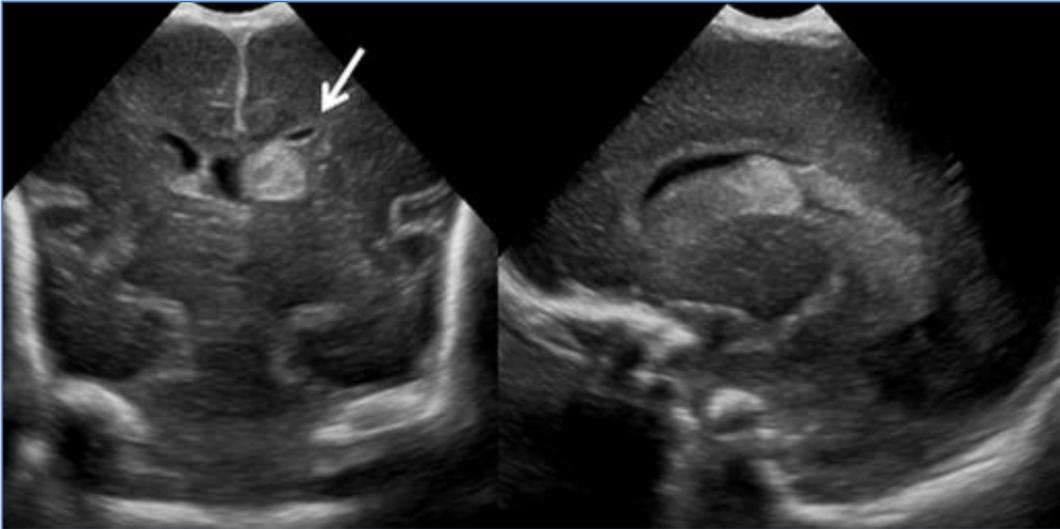


Abb. 4 : IVH Grad II (Orman et al 2014)

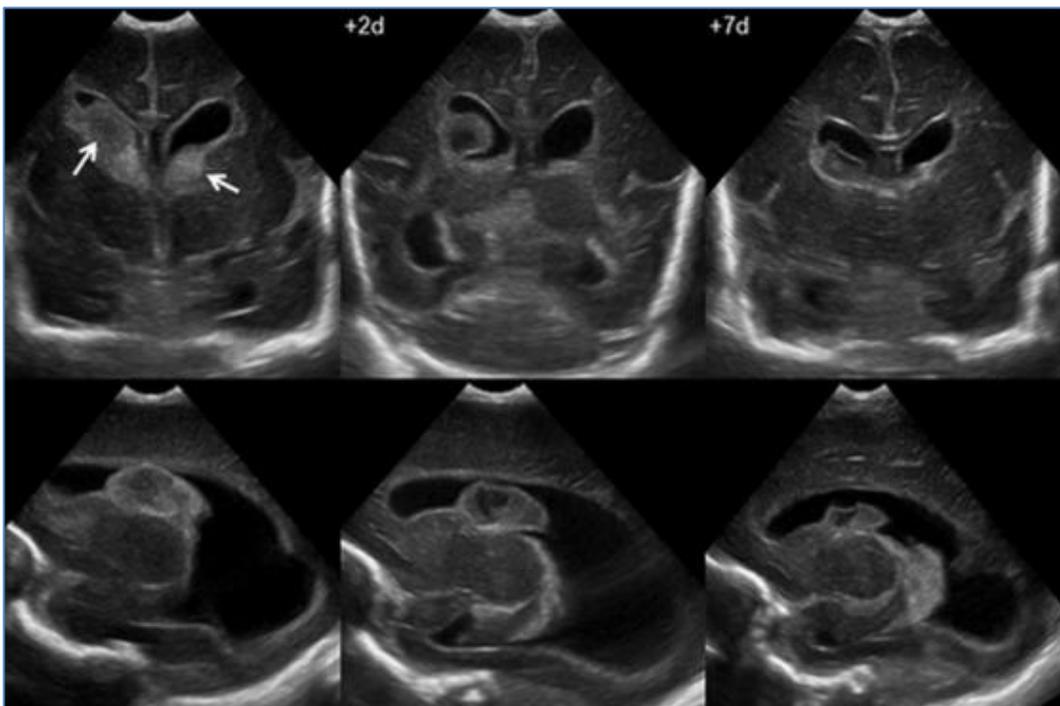


Abb. 5 : IVH Grad III (Orman et al 2014)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann bei höhergradigen Hirnblutungen eine genauere und frühzeitige Darstellung der zerebralen Läsionen ermöglichen und ist insbesondere zur Prognoseabschätzung der neurologischen Entwicklung von Bedeutung (McCrea et Ment 2008).

Die Elektroencephalographie (EEG) bietet die Möglichkeit, neben den morphologischen Untersuchungsverfahren wie Ultraschall und MRT (ggf. auch CT) funktionelle Pathologien zu detektieren bzw. zu beschreiben. Die Beurteilung des EEG orientiert sich an altersspezifischen Merkmalen wie Kontinuität, Synchronie, Reagibilität, Schlaf-Wach-Rhythmus und dem Auftreten und Erscheinungsbild unterschiedlicher Wellenformationen. Um dauerhafte Störungen zu erkennen, sind wiederholte Aufzeichnungen erforderlich (Zschocke et al. 2012).

### 1.3.6 Therapie von IVH

Die Therapie besteht in erster Linie in der Prävention der Frühgeburtlichkeit mit adäquater Behandlung der frühzeitigen Wehentätigkeit bzw. der Entbindung in Krankenhäusern mit adäquater Versorgungsstufe (AWMF 2015).

Neben konservativen Maßnahmen (unter anderem Elektrolytausgleich, Stabilisierung des Blutdrucks, optimale Ventilation und Oxygenierung, Vermeidung von Hypoglykämien) wurden auch pharmakologische Studien durchgeführt mit dem Ziel, die IVH-Rate zu reduzieren; hierbei sind für unsere Fragestellung insbesondere Studien von Interesse, welche eine Verbesserung der plasmatischen Gerinnung zum Ziel hatten. Interventionsstudien zeigten, dass die frühe Behandlung mit Fresh Frozen Plasma (FFP) das IVH-Risiko besonders bei ELBW (23-26 SSW) reduzieren kann (Beverley et al. 1984; Dani et al. 2009). Allerdings haben wiederum andere Studien dieses Vorgehen infrage gestellt (Northern Neonatal Nursing Initiative Trial 1996).

Der rekombinante Faktor VII wurde initial für die Therapie der Hämophilie entwickelt. Heute wird er im Fall einer Antikoagulantien-Überdosierung, Thrombozytopenie oder Trauma verabreicht, um die Blutung zu kontrollieren. Faktor VII könnte in der Therapie der IVH bei Frühgeborenen eine Rolle spielen, hierfür sind aber weitere Studien erforderlich (McCrea et Ment 2008, Kuperman et al. 2013, Knüpfer et al. 2017).

Eine medikamentöse Prophylaxe mit Indomethacin bzw. Ibuprofen - nicht-steroidale Anti-Rheumatika - könnte die IVH-Rate und -Schwergrad reduzieren. Die Autoren vermuten, dass Indomethacin/Ibuprofen Einflüsse auf die Durchblutung - über die Induktion des Verschlusses eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) - und die Reife der Gefäßwand haben könnte (McCrea et Ment 2008, Kuperman et al. 2013).

### 1.3.7 Mögliche Komplikationen

Es wird geschätzt, dass ungefähr 75% der Kinder, die eine IVH entwickeln, später an einer neurologischen Entwicklungsstörung leiden werden (McCrea et Ment 2008, Buttah et al. 2002). Während Frühgeborene mit schwerer IVH (IVH III-IV) ein sehr hohes Risiko für gravierende Langzeitkomplikationen aufweisen, ist diese bei Kindern mit leichtgradiger IVH deutlich geringer (McCrea et Ment 2008).

Kinder, die eine IVH entwickeln, haben zudem ein erhöhtes Risiko, einen post-hämorrhagischen Hydrocephalus und eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) zu entwickeln (Bolisetty et al. 2014) (Abb 6). Klinisch können Symptome wie zunehmender Kopfumfang, Vorwölbung der Fontanelle, Klaffen der Schädelnähte sowie Symptome eines erhöhten Hirndrucks mit Apnoe, Bradykardie und Lethargie vorkommen (Robinson 2012). Von einem posthämorrhagischen Hydrozephalus spricht man bei persistierender Ventrikelerweiterung nach einer IVH mit pathologischen Kopfwachstum und intrakraniellen Dopplerflüssen (Whitelaw 2012).

Wiederholte lumbale Punktionen können eine Möglichkeit bei transitorischem Hydrozephalus darstellen, wenn lumbaler Subarachnoidalraum und Ventrikelsystem miteinander in Verbindung stehen (Whitelaw et al. 2012). Die Anlage eines Shunt-Systems - meist in der Form eines ventrikulo-peritonealen Shunts (VP-Shunt) - kann im Fall eines progredienten Hydrozephalus erforderlich sein, um somit eine adäquate Drainage des Liquors cerebrospinalis zu gewährleisten (Whitelaw et al. 2012).

Die PVL wurde ursprünglich im Jahr 1867 als nekrotische Veränderung der weißen Substanz beschrieben (Virchow 1867). Die Pathogenese der PVL umfasst fokale sowie diffuse Komponenten, die zusammenwirken. Die fokale Komponente ist durch eine lokale Nekrose tief in der weißen Substanz mit resultierender Zystenbildung gekennzeichnet, die diffuse Komponente beschreibt Schäden der Vorläuferzellen der Oligodendroglia (myelinbildende Zellen) (Volpe 2001).

Als Folge der unzureichenden Anzahl von myelinbildenden Zellen sind eine Verringerung der weißen Substanz und konsekutiv eine sekundäre Ventrikulomegalie beschrieben (Volpe 2001).

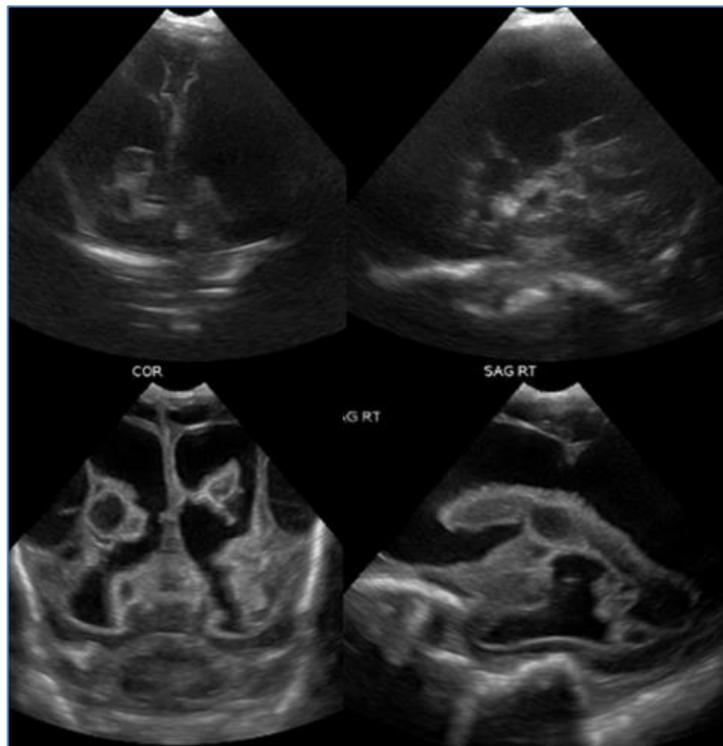
## Einleitung

---

In der sonografischen Untersuchung durchläuft die PVL 3 Stadien (Benz-Bohm 2005):

- Stadium I (1 ± 2 Wochen): periventrikuläre Echogenitätsvermehrung
- Stadium II (2. ± 4. Woche): Pseudozystenbildung
- Stadium III (nach Monaten): Gliosebildung mit Ventrikulomegalie.

Abhängig vom Schweregrad und Ausdehnung beziehungsweise Lokalisation der PVL können die Folgen einer PVL eine infantile Zerebralparese sowie visuelle Einschränkungen und ebenso auch eine kognitive Retardierung sein (McCrea et Ment, 2008).



**Abb. 6 : Transfontanelle Koronal- und Sagittalschnitt mit schwerem Hydrocephalus und periventrikuläre Leukomalazie als Komplikation einer schwergradigen IVH (Oman et al. 2014)**

### 1.4 Die Blutgerinnung

Die Hämostase kann in primäre (zelluläre) und sekundäre (humorale) Hämostase unterteilt werden. Sie umfasst einen komplexen Prozess, bei welchem zelluläre und humorale Faktoren des Blutes interagieren. Die Thrombozyten (und Erythrozyten) bilden die zellulären Faktoren, die humoralen Faktoren setzen sich aus einer Vielzahl von plasmatischen Gerinnungsfaktoren zusammen, deren Aktivierung in einer kaskadenartigen Kette abläuft und zur Fibrinbildung führt.

#### 1.4.1 Die primäre Hämostase: Bildung des « weißen Thrombus »

Die primäre oder zelluläre Blutgerinnung erfolgt durch eine direkte Funktion der Thrombozyten, die in weniger als einer Minute den ersten Wundverschluss ermöglichen. Bei einer Gefäßverletzung kommt es zur Freilegung von subendothelialen Kollagenfasern. Die Thrombozyten kommen hierbei mit den freigelegten subendothelialen Kollagenfasern in Kontakt. Dieser Vorgang wird als Adhäsion bezeichnet und durch einen Komplex stabilisiert, der aus Fibronectin, Laminin, von-Willebrand-Faktor und Glykoprotein Ib/IX besteht. Durch diese Adhäsion werden die Thrombozyten aktiviert mit konsekutiver Freisetzung von Granula, die weitere Thrombozyten aktivieren und zur Verformung der Thrombozyten führen. Dieser Vorgang wiederum führt zur Aggregation und Kontraktion der Thrombozyten. Daran binden sich dazu Fibrinogen und Thrombospondin. Dieser Prozess führt in weniger als einer Minute zur Ausbildung eines Thrombozytenaggregats (weißer Thrombus) (Pape et al. 2014).

#### 1.4.2 Die sekundäre Hämostase: Bildung des « roten Thrombus »

Der « weiße Thrombus » ist aber instabil und wird durch das plasmatische Gerinnungssystem mit der Bildung eines Netzwerks aus Fibrinfäden gefestigt und stabilisiert, des « roten Thrombus » (Speckmann et al. 2013). In der sekundären Hämostase spielen die Gerinnungsfaktoren eine zentrale Rolle. Gerinnungsfaktoren

## Einleitung

---

sind Plasmaproteine, die vor allem in der Leber als inaktive Vorstufen gebildet werden. Sie werden in Form einer Kaskade aktiviert. Diese Gerinnungskaskade kann durch zwei verschiedene Systeme aktiviert werden: der exogene und endogene Weg. In vivo ergänzen sich aber beide Wege und sind deswegen nicht als getrennte Wege zu betrachten (Schmidt et al. 2011).

Bei dem exogenen Weg spielt das Gewebethromboplastin (Tissue Factor = TF) eine entscheidende Rolle (Abb. 7). TF kommt in Zellen der Adventitia der Blutgefäße vor und wird nur bei einer Verletzung freigesetzt. TF hat eine große Affinität für den Faktor VII. Zusammen mit Kalzium-Ionen und Phospholipiden bilden sie einen Komplex, der den Faktor X aktiviert (Pape et al 2014). Dieser Weg wird innerhalb von Sekunden aktiviert und nach kurzer Zeit durch den „Tissue Factor Pathway Inhibitor“ (TFPI) blockiert (Schmidt et al. 2011).

Beim endogenen Weg wird der Faktor XII durch den Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen (Kollagenfasern) aktiviert (Abb.7). Es werden die Faktoren XI und IX aktiviert, und es entsteht ein Faktor X Aktivator-Komplex, bestehend aus Faktor VIII, IX, Kalzium-Ionen und Phospholipide (Pape et al. 2014). Dieser Weg wird innerhalb von Minuten aktiviert (Schmidt et al. 2011).

Durch Aktivierung des Faktors X münden beide Wege in einen gemeinsamen Weg ein. Der plasmatische Gerinnungsfaktor X bildet, zusammen mit Faktor V, Kalzium-Ionen und Phospholipiden, den Prothrombinaktivator-Komplex. Dadurch wird Prothrombin in aktives Thrombin umgewandelt, das für die Bildung des roten Thrombus zuständig ist (Schmidt et al. 2011). Das Thrombin wandelt Fibrinogen in Fibrinmonomere um und aktiviert dazu noch Faktor V, Faktor VIII, Faktor XI und Faktor XIII. Diese Rückkopplung ermöglicht eine weitere Verstärkung der Gerinnung (Speckmann et al. 2013). Zur Synthese von Prothrombin und Faktoren VII, IX und X in der Leber muss Vitamin K vorhanden sein (Schmidt et al. 2011).

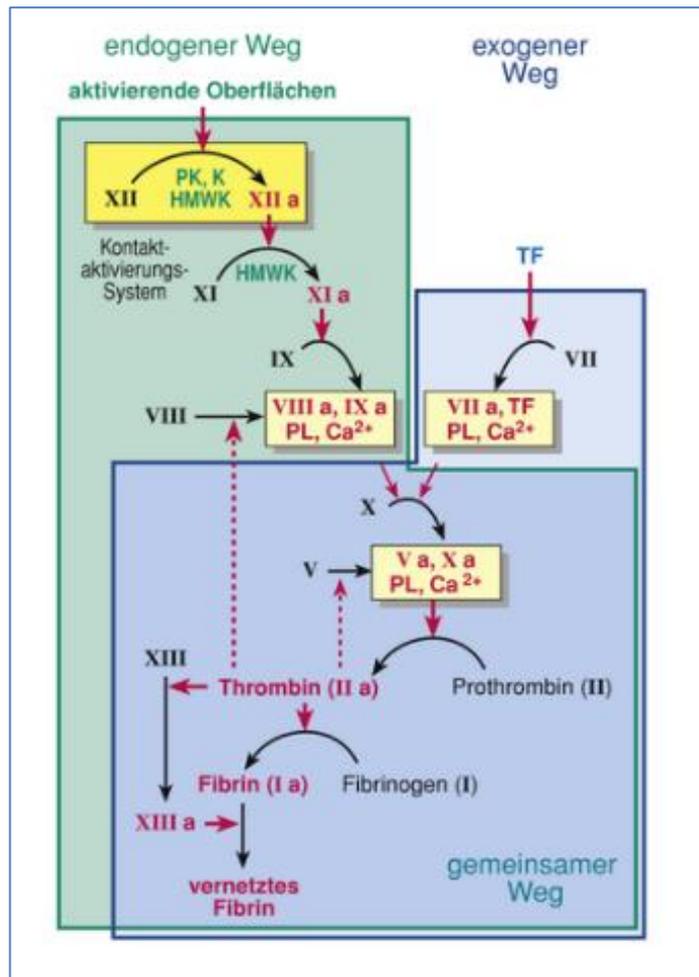


Abb. 7 : Blutgerinnung (Speckmann et al. 2013)

### 1.4.3 Laborchemische Testung

Der exogene Weg und der gemeinsame Weg der Blutgerinnung werden laborchemisch mit dem Quick-Test untersucht (Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit, PT). Die Gerinnungszeit wird gemessen, nachdem TF zur Blutprobe hinzugefügt wird. Die INR (International Normalized Ratio) stellt eine Standardisierung des Quick-Tests dar. Der INR-Normwert beträgt 1,0 und entspricht einem Quick-Wert von 100% (Speckmann et al. 2013).

Der endogene Weg und der gemeinsame Weg werden laborchemisch mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (PTT) bestimmt und es werden dafür spezifische negativ geladene Partikeloberflächen benutzt (Speckmann et al. 2013).

Die Thrombinzeit prüft die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade von exogenem und endogenem Weg und beschreibt die Zeit bis zur Bildung von Fibrin.

### 1.5 Fragestellung

Die IVH ist eine lebensbedrohliche Komplikation bei Frühgeburtlichkeit, die neben Frühsterblichkeit oft mit neurologischen Langzeitkomplikationen assoziiert ist. Trotz relevanter Fortschritte in der Neonatologie ist die genaue Ursache der IVH noch nicht vollends geklärt. So ist bis heute noch nicht vollkommen geklärt, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen den Gerinnungsparametern nach der Geburt und dem Auftreten einer IVH bei diesen Kindern. Daher gibt es bis heute kein standardisiertes Vorgehen für die Diagnose und die Behandlung solcher begleitenden „Gerinnungsstörungen“ bzw. -auffälligkeiten.

Die Ziele unserer Arbeit waren daher, Referenzwerte der zellulären (Thrombozyten, Normoblasten) und humoralen (INR, Prothrombinzeit (PT), PTT, Fibrinogen, AT III) Blutgerinnung in einer Kohorte von VLBW- und ELBW-Neonaten zu erstellen und mögliche Zusammenhänge zwischen der zellulären und plasmatischen Blutgerinnung und dem Auftreten einer IVH zu untersuchen.

Es wurden hierfür zelluläre und humorale Gerinnungsfaktoren in einer unselektierten Population von VLBW- und ELBW-Neonaten in den ersten 24 Lebensstunden gemessen. Zusätzlich wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den Gerinnungsparametern und dem Auftreten einer IVH in dieser Kohorte mittels Multiregressionsanalyse untersucht.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Patientenauswahl und Patientenkollektiv

Diese retrospektive Studie wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie durchgeführt. Sie wurde von der Ethikkommission des Bundeslandes Saarland geprüft und genehmigt (Kennzeichen: 57/14; siehe S.81).

Es wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, welche im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis 31. Dezember 2013 geboren wurden, eingeschlossen. Patienten mit Gerinnungsstörungen in der Familienanamnese sowie Frühgeborene mit insuffizienter Datenerfassung (Fehlen > 10% der relevanten Daten) wurden ausgeschlossen. Primär wurden 257 Patienten erfasst. 7 Neugeborene wurden anschließend ausgeschlossen: 5 aufgrund nicht ausreichender Datendokumentation, eines aufgrund eines Geburtsgewichtes über 1500 g sowie eines mit einem schwerem Hydrops fetalis (verstorben in den ersten 12 Lebensstunden). Insgesamt konnten 250 Kinder analysiert werden.

### 2.2 Daten und Zielvariablen

#### 2.2.1 Kindliche Daten

Relevante ante-, peri- und postnatale Daten wurden retrospektiv aus der elektronischen Datenbank der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) in Homburg erhoben:

- Mehrlingsschwangerschaft
- RDS Prophylaxe (Lungenreifung) (ja/nein; komplett/inkomplett)
- IUGR (Intrauterine Wachstumsretardierung)
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Gestationsalter

- Geburtsgewicht mit Einteilung in Gewichtsklassen: 1: < 750 g, 2: 750-999 g, 3: 1000-1249 g, 4: 1250 -1499 g
- APGAR-Werte (nach 1,5 und 10 Minuten)
- Neonatale Sepsis (außer Katheterinfektion)
- IVH (ja/nein); Grad der IVH (1/2/3/4); Lokalisation der Blutung (einseitig/beidseitig); Zeitpunkt der Blutung (in Stunden/Tag)
- Neurochirurgische Operationen (Rickham- oder ventrikulo-peritonealer Shunt-Anlage)
- Blutwerte nach der Geburt: Thrombozyten, MPV, Normoblasten, Quick, INR, PTT, PT, Fibrinogen, ATIII, D-Dimere
- Supplementierungen: FFP (Fresh Frozen Plasma), PPSB (Prothrombinkonzentrat), TK (Thrombozytenkonzentrat), EK (Erythrozytenkonzentrat)
- Mortalität

### 2.2.2 Standardisiertes Vorgehen auf der neonatologischen Intensivstation am UKS

Die Lungenreifung erfolgte durch Steroidgabe der Mutter bei drohender Frühgeburtlichkeit ab der rechnerisch 23+5 SSW. Bei respiratorischer Insuffizienz wurden die Neonaten intubiert und erhielten Surfactant oder wurden zunächst mittels nicht-invasiver Beatmungsformen (Less invasive Surfactant Administration = LISA) Verfahren behandelt. Weitere Behandlungsformen schlossen eine standardisierte Ernährungs- und Antibiotikatherapie mit ein. Alle relevanten Begleitmedikationen wurde berücksichtigt und erfasst, besonders die Gabe von Vitamin K, PPSB, FFP, Thrombozyten, Transfusion von Erythrozyten und Surfactant-Gabe. Die Verabreichung von Blutgerinnungshemmern beinhaltete im Wesentlichen die Gabe von unfraktioniertem Heparin.

Während des stationären Aufenthaltes erhielten die Neonaten eine standardisierte Frühgeborenen-Intensivpflege. Diese bestand unter anderem aus der täglichen Gabe von 0,2-0,4 mg/kg KG Vitamin K intravenös während der ersten 3 Lebenstage, um hämorrhagische Komplikationen zu vermeiden. Außerdem wurde auf unserer

neonatalogischen Intensivstation die Gabe von FFP bei Fibrinogenwerten < 100 mg/dl empfohlen. Die Entscheidung der Supplementierung wurde vom zuständigen Oberarzt getroffen. Die in Deutschland üblichen Perzentilenwerte wurden zur Erfassung der anthropometrischen Größen genutzt.

Während der stationären Behandlung wurden alle Patienten nach Standardprotokollen und Leitlinien unserer Intensivstation behandelt, wie sie im Folgenden dokumentiert sind: durchgeführte Ultraschalluntersuchungen des Cerebrums am 1.,2.,3.,5., und 7. Tag, weitere in Abhängigkeit vom Zustand des Kindes sowie routinemäßig durchgeführte Ultraschalluntersuchung am 14., 21., 42. Lebenstag und einen weiteren am errechneten Geburtstermin.

Eine IUGR wurde bei folgenden Kriterien diagnostiziert: niedriges geschätztes Geburtsgewicht (Estimated Fetal Weight = EFW), geringer Bauchumfang, Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile mit Oligohydramnion oder Vorliegen pathologischer A. umbilicalis Dopplerwerte (Pulsatilitätsindex über der 95. Perzentile, fehlender oder inverser enddiastolischer Fluss) (Unterscheider et al. 2013).

Auf unserer Intensivstation erfolgte die Einteilung der IVH nach Papile (Papile et al.1978)

Grad I: subependymale Blutungen

Grad II: Ventrikeleinbruchsblutungen ohne Ventrikelerweiterung

Grad III: Ventrikeleinbruchsblutungen mit Ventrikelerweiterung.

Grad IV: Ventrikeleinbruchsblutungen und Blutungen ins Hirnparenchym

Die Indikation zur Anlage eines Rickham-Katheters oder eines ventrikulo-peritonealen Shunts (VP-Shunt) wurde in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik, der Ergebnisse der Kopfumfangskontrollen sowie der sonografischen - einschließlich dopplersonografischen Ergebnisse – gestellt. Bei Vorliegen eines obstruktiven Hydrozephalus, einer pathologischen Kopfumfangsentwicklung und/oder pathologischen Befunden im zerebralen Ultraschall sowie pathologischer Doppleruntersuchung wurde die Indikation zur Katheteranlage zur Drainage des Liquors cerebrospinalis gestellt.

Bei allen Kindern erfolgte am 1. Lebenstag standardmäßig eine Analyse sowohl der zellulären (Thrombozyten, Normoblasten) als auch der humoralen Gerinnungsfaktoren (INR, PTT, PT, Fibrinogen, AT III, D-Dimere). Gemäß unserem Stationsprotokoll wurden vor dem Gebrauch einer heparinisierten Infusion Blutproben entnommen. Diese wurden in 1.3 ml Citrat Röhrchen gegeben. Das Blut zur Gerinnungskontrolle wurde mit nicht-heparinisierten venösen Kanülen aus Nabelschnurarterienkathetern oder aus venösen Kathetern entnommen. Unser Intensivstationsprotokoll sieht vor, dass Gerinnungstests bei allen VLBW und ELBW- Kindern am 1.Lebenstag routinemäßig durchgeführt werden. Alle Blutproben wurden in den ersten 24 Lebensstunden entnommen, in > 90% der Fälle innerhalb der ersten 2 Lebensstunden. Die Werte für PT, PTT, Fibrinogen, ATIII, INR und D-Dimer Ergebnisse sowie Thrombozytenzahl, Normoblasten und MPV wurden über das Programm SAP (SAP, Walldorf/Deutschland) elektronisch erfasst und abgebildet. Bei einem kleinen Teil der Patienten (< 10%) konnten aufgrund mangelhafter Proben nicht alle Gerinnungsparameter vollständig erfasst werden.

### 2.3 Gruppeneinteilung

Neben der Gruppe als Gesamtkollektiv erfolgte die Einteilung in die Gruppen VLBW- und ELBW-Neonaten in Abhängigkeit des Geburtsgewichts zudem in 4 weitere Gruppen (< 750 g, 750-999 g, 1000-1249 g, 1250-1499 g) und in Neonaten mit und ohne IVH.

### 2.4 Statistische Erfassung und Methodik

Die Daten der Patienten wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS 21 (Chicago, Illinois, USA) erfasst. Die Textverarbeitung erfolgte mit dem Programm Word 2011 als Teil des Gesamtpakets Office 2011 für Macintosh. Die statistische Auswertung wurde ebenfalls unter Zuhilfenahme des Programms SPSS durchgeführt. Zur tabellarischen Darstellung der Daten wurde Excel verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung von Herrn Prof. Dr. Wagenpfeil (Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKS).

Bei Annahme der Hypothese auf Normalverteilung wurden die Daten mittels des arithmetischen Mittelwertes sowie der dazu gehörigen Standardabweichung beschrieben. Bei Ablehnung der Hypothese auf Normalverteilung wurde der Median, die Spannweite sowie die 10. und 90. Perzentile zur Beschreibung genutzt.

Für die Auswertung der Daten wurden Häufigkeitstabellen und Kreuztabellen der deskriptiven Statistik benutzt. Die statistische Testung der Variablen wurde mittels des Pearson Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Der t-Test wurde benutzt, wenn die Voraussetzungen zur Nutzung des Chi-Quadrat-Test nicht vorlagen. Für Gruppenvergleiche wurde für unabhängige Stichproben mit Normalverteilung der t-Test, für unabhängige Stichproben ohne Normalverteilung der Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Eine multiple Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um potenzielle Assoziationen zwischen IVH und bekannten Risikofaktoren und protektiven Faktoren der IVH (antenatale Steroidtherapie, Geburtsgewicht, Geschlecht, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), APGAR-Wert nach 10 Minuten sowie zellulären (Thrombozytenzahl, Normoblasten) und humoralen Gerinnungsparametern (INR (International Normalized Ratio), PTT (partielle Thromboplastinzeit) und Fibrinogen) zu untersuchen. Statistische Signifikanz gilt ab einem p-Wert  $\leq 0.05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtkollektiv

Von 257 frühgeborenen Neonaten, geboren zwischen 2010 und 2013, konnten insgesamt 250 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g bzw. < 1000 g in diese Studie eingeschlossen werden (150 VLBW und 100 ELBW Neonaten; 127 (50.8%) weiblich, 123 (49.2%) männlich). Es wurden insgesamt 7 Neugeborene ausgeschlossen: 5 aufgrund unzureichender Datenerfassung, 1 aufgrund eines Geburtsgewichtes über 1500 g sowie 1 Neonat mit schwerem Hydrops fetalis, welcher in den ersten 12 Lebensstunden verstarb.

#### 3.2 Peripartale Daten

Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug  $1047.9 \pm 305.6$  g (Spannweite 320-1490 g) (Abb.8). 42 Kinder mit einem Geburtsgewicht < 749 g, 58 Kinder zwischen 750-999 g, 68 Kinder zwischen 1000-1249 g und 72 Kinder zwischen 1250-1499 g (Tabelle 2).

## Ergebnisse

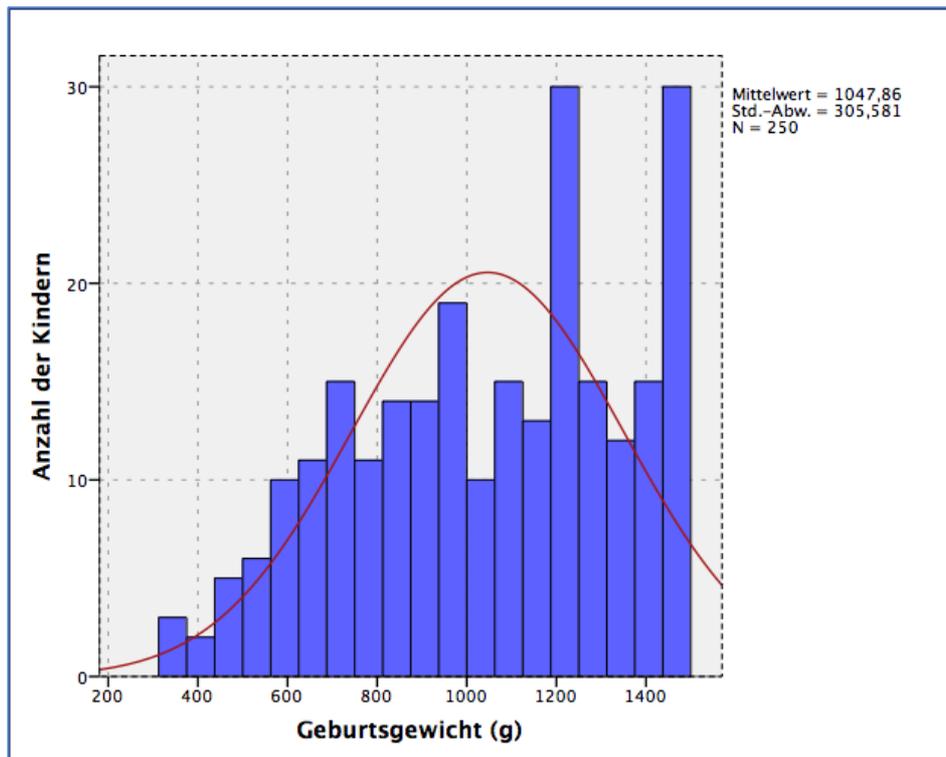


Abb. 8 : Mittleres Geburtsgewicht unserer Kohorte

Das durchschnittliche Gestationsalter der Neugeborenen betrug  $29 \pm 2.6$  SSW (Spannweite 23+3 – 35 SSW) ( $203.0 \pm 18.2$  Tage (Spannweite 164-245)) (Abb.9).

169 (67.6 %) Patienten des Gesamtkollektivs waren Einlings-, 64 (25.6 %) Zwillings- und 17 (6.8%) Drillingsgeburten.

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter beobachtet (Spearman'sche Koeffizient 0.777;  $p < 0.01$ ).

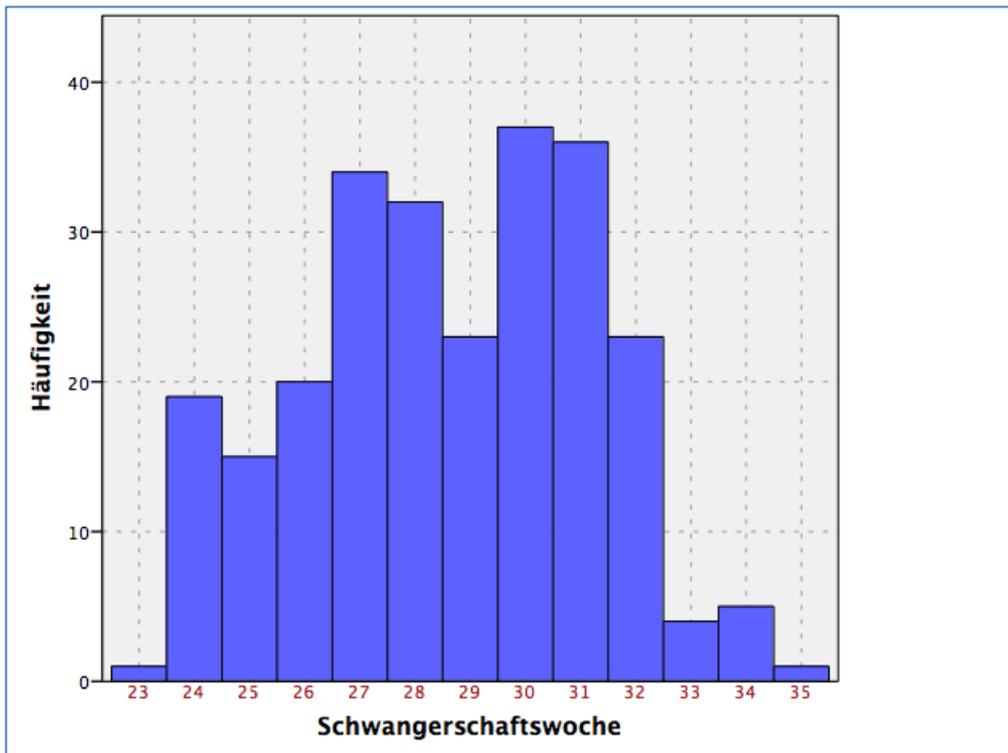
Von den 250 Neugeborenen waren 87 (34.8%) sogenannte IUGR-Kinder.

Insgesamt erhielten 202/250 Neonaten (80.8%) eine pränatale Lungenreifung; hierbei bekamen 148 zwei Zyklen Steroide und 54 einen Zyklus. Bei 4 Patienten waren keine Informationen zur durchgeführten Prophylaxe vorhanden.

Im Median betrug der Apgar-Score der Kinder (247/250) nach einer Minute 6; der Apgar-Score nach 5 Minuten (243/250) im Median 8 und nach 10 Minuten (231/250) im Median 9 (Tabelle 2).

## Ergebnisse

---



**Abb. 9 : Häufigkeitsverteilung des Gestationsalters; arithmetischer Mittelwert des Gestationsalters des Kollektivs (n=250) 29 SSW  $\pm$  2.6 SSW (23+3 – 35 SSW)**

Bei 19/250 (7,6%) Patienten wurde eine Infektion nachgewiesen. Die identifizierten Bakterien waren: Ureaplasma urealyticum (6/19), E.coli (5/19), Candida albicans (4/19) Pseudomonas aeruginosa (2/19), Enterobacter cloacae (2/19), Streptokokken der Serogruppe B (1/19), Serratia marcescens (1/19) sowie Klebsiella oxytoca (1/19).

## Ergebnisse

Parameter	< 750 g (52)	750-999 g (58)	1000-1249 g (68)	1250-1499 g (72)
<b>Geburtsgewicht</b>	603.5 ± 113.7 (320-740)	886.3 ± 72.0 (750-990)	1151.1 ± 75.4 (1000-1245)	1401.5 ± 75.6 (1250-1499)
<b>Geschlecht (m/w)</b>	21/31	35/23	31/37	36/36
<b>Gestationsalter (in Tagen)</b>	183 ± 12.6 (164-229)	194.6 ± 13.8 (169-225)	209.0 ± 12.5 (183-242)	219.2 ± 10.1 (199-245)
<b>IUGR</b>	30 (57.3%)	18 (31.1%)	21 (30.1%)	18 (25.1%)
<b>APGAR (10 min)</b>	8 (4-9)	9 (5-10)	9 (6-10)	9 (7-10)
<b>Pränatale Lungenreifung</b>	50 (96.2%)	49 (84.5%)	52 (76.5%)	51 (70.8%)
<b>IVH</b>	17 (32.7%)  Grad I: 1 Grad II: 7 Grad III: 4 Grad IV: 5	19 (32.8%)  Grad I: 2 Grad II: 6 Grad II: 4 Grad IV: 4	11 (16.2%)  Grad I: 2 Grad II: 6 Grad II: 2 Grad IV: 1	8 (11.1%)  Grad I: 1 Grad II: 5 Grad III: 2 Grad IV: 0
<b>Mortalität</b>	17 (32.7%)	6 (10.3%)	0 (0%)	2 (2.8%)
<b>NEC</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Infektion/ Sepsis</b>	3 (5.8%)	5 (8.6%)	9 (13.2%)	2 (2.7%)

**Tabelle 2 : Patientendaten aufgeteilt nach Gewichtsklassen, Mittelwert und Standardabweichung (Spannweite: Minimum-Maximum)**

### 3.3 Auftreten einer IVH in unserer Kohorte

Insgesamt 55 der 220 Neonaten (22%) entwickelten eine IVH (Grad I: 6; Grad II: 24; Grad III: 15; Grad IV: 10) (Abb. 10).

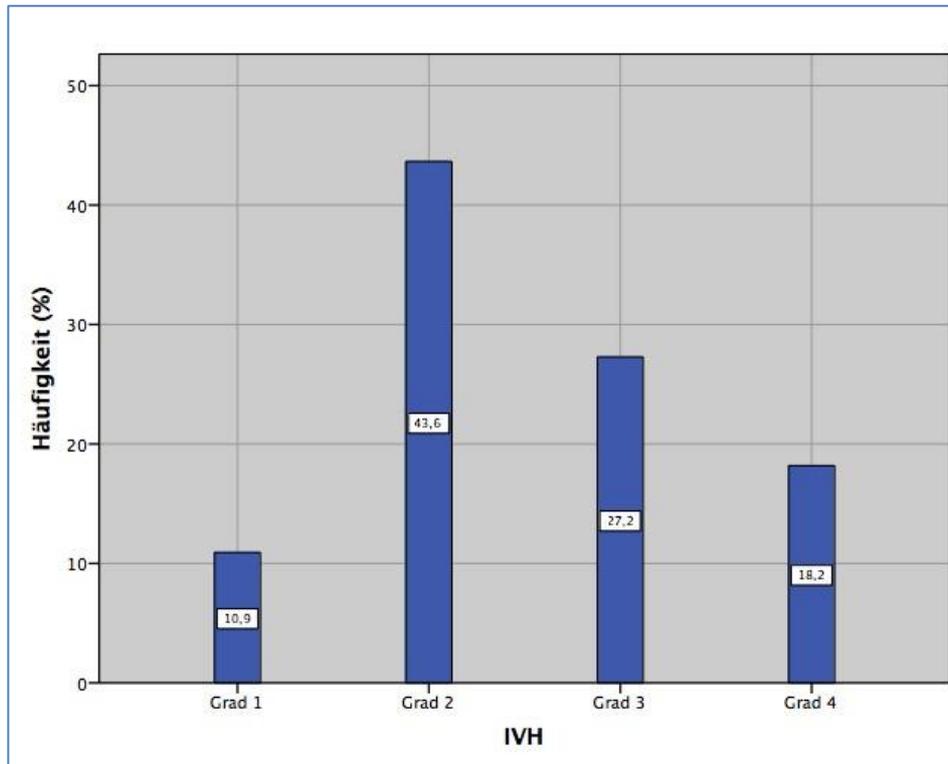


Abb. 10 : Schweregrad der IVH

Bei 11 Frühgeborenen (20%) trat eine IVH am ersten Tag auf, bei 19 (34.5%) am 2. Tag, bei 14 (25.5%) am 3. Tag und bei 11 Frühgeborenen (20%) erst nach 3 Lebenstagen (Abb. 11 und Abb.12).

## Ergebnisse

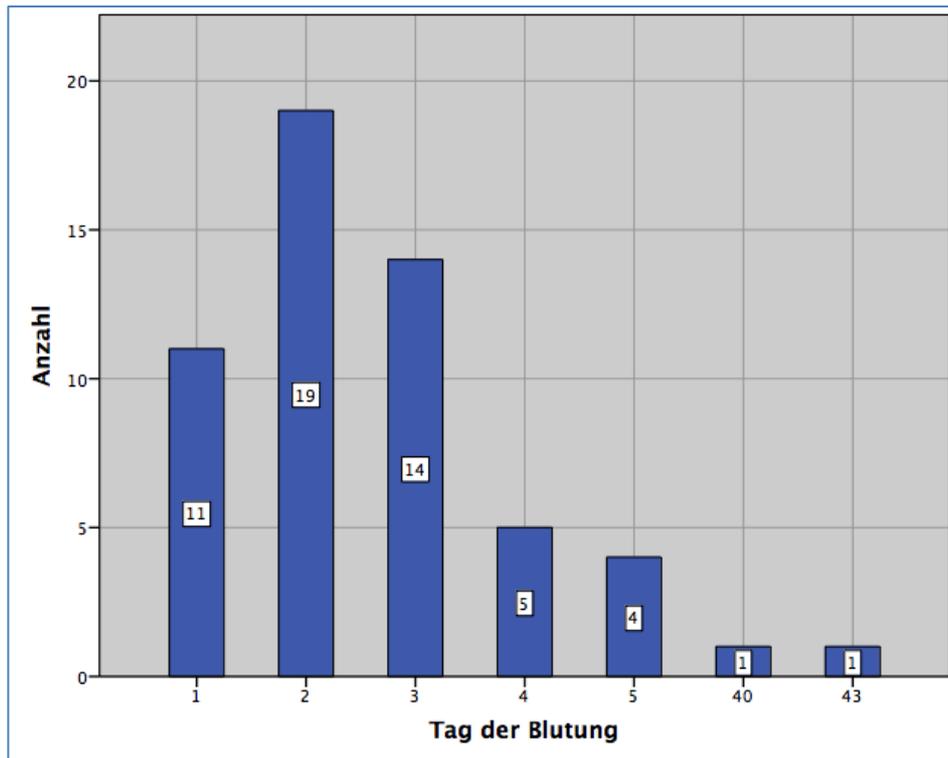


Abb. 11 : Zeitpunkt des Auftretens einer IVH

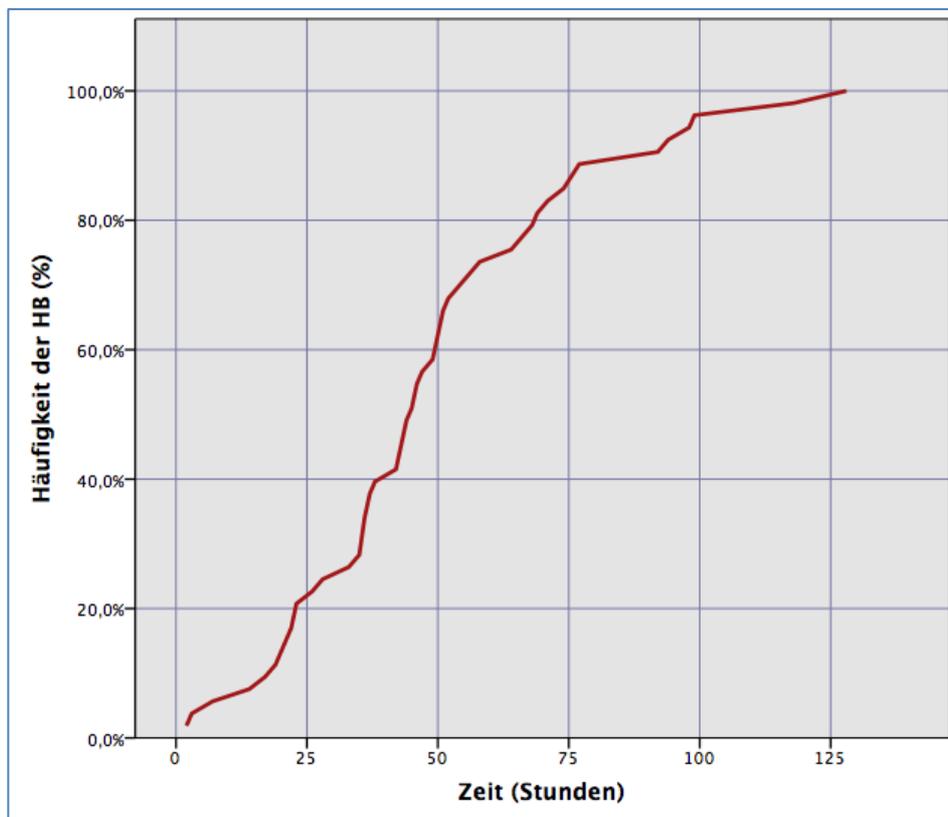


Abb. 12 : Darstellung der Häufigkeit der IVH im zeitlichen Verlauf (in den ersten 5 Lebenstagen)

## Ergebnisse

Unabhängig vom Geburtsgewicht kam es in unserer Kohorte vor allem zum Auftreten einer IVH mit Schweregrad 2 (43.6%); 50% der IVH Grad IV wurden in der Gewichtsklasse mit einem Geburtsgewicht < 750 g beobachtet, 40% (4 Patienten) in der Gewichtsklasse mit einem Geburtsgewicht zwischen 750-999 g, 10% (1 Patient) in der Gewichtsklasse mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000-1249 g und bei keinem Patienten in der Gewichtsklasse mit einem Geburtsgewicht zwischen 1250-1499 g (Abb.13 und Abb.14).

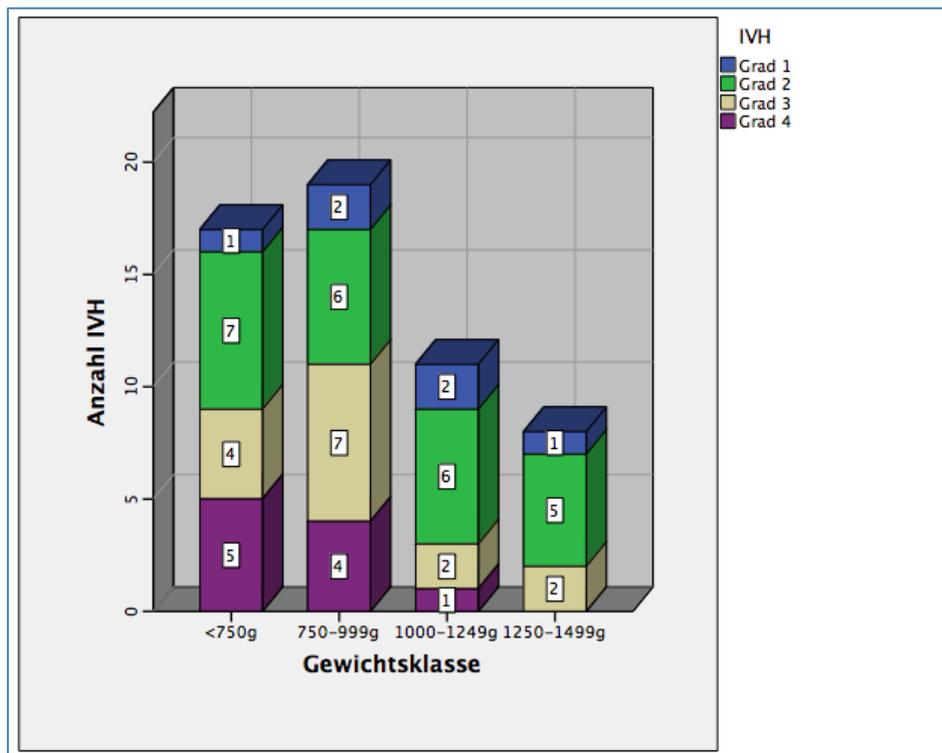


Abb. 13 : Anzahl der Hirnblutungen in Abhängigkeit des Geburtsgewichts (eigeteilt in 4 Kategorien/Gewichtsklassen)

## Ergebnisse

---

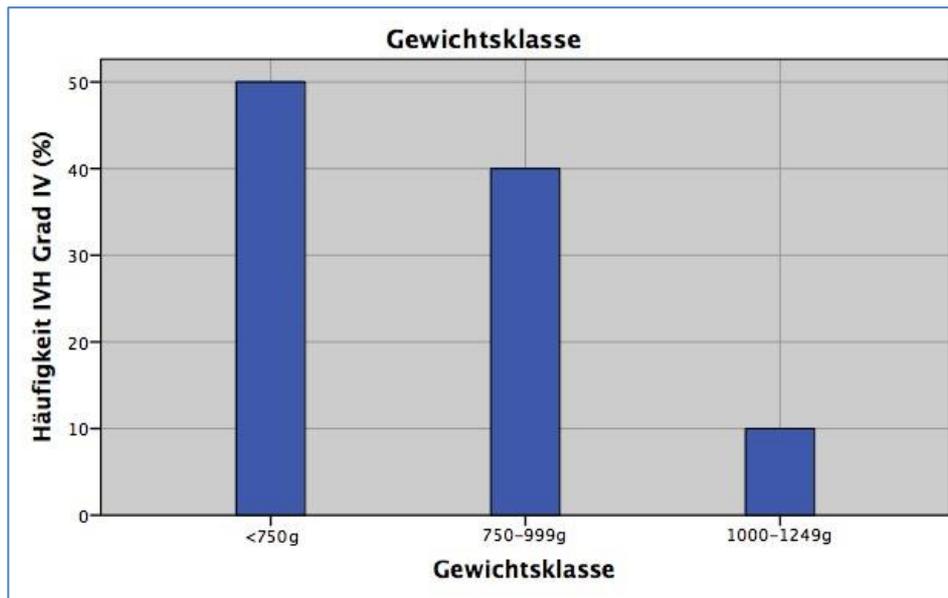


Abb. 14 : Häufigkeit einer Hirnblutung (IVH) mit Schweregrad IV in den verschiedenen Gewichtsklassen

### 3.4 Die Gerinnungsparameter unserer Kohorte

In unserer Studie zeigte sich, dass zelluläre (Thrombozyten, Normoblasten) und humorale Gerinnungsparameter (INR, Fibrinogen, PTT, PT und Antithrombin III) signifikant mit dem Geburtsgewicht korreliert waren.

#### 3.4.1 Die zelluläre Blutgerinnung

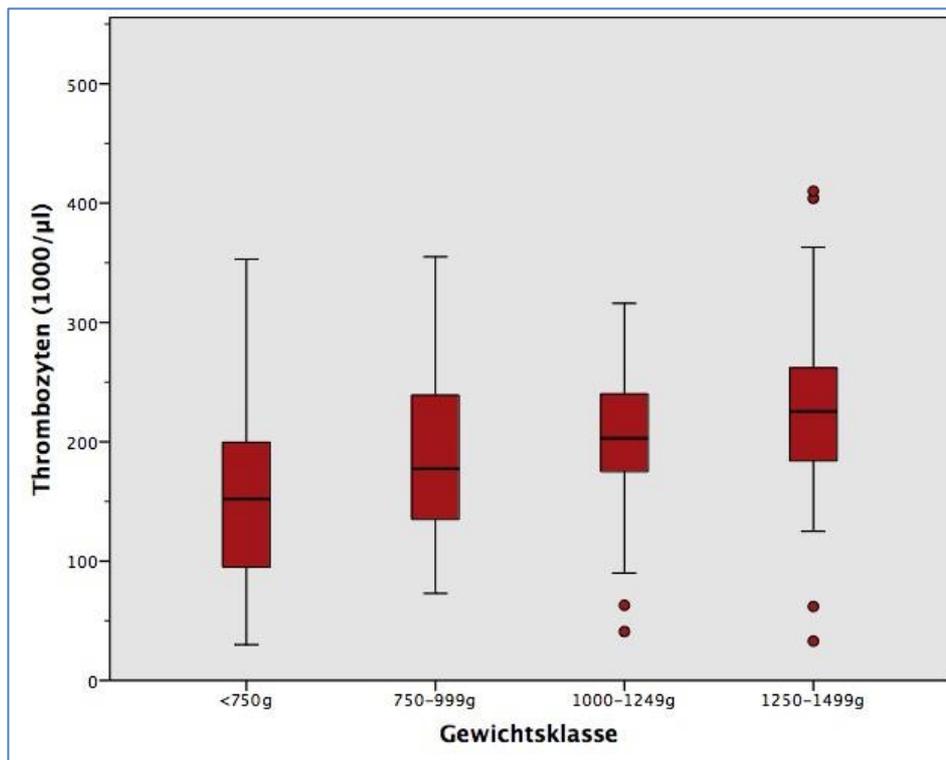


Abb. 15 : Gewichtsabhängige, durchschnittliche Thrombozytenwerte (1000/µl); rote Punkte = Ausreißer, schwarzer Strich = Medianwert, Whisker = 1,5 facher Interquartilsabstand, Boxgrenze = 25.-75. Perzentil

Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Thrombozytenwerte mit dem GG ( $p = 0.031$ ). Die Thrombozytenwerte lagen in der Gewichtsklasse < 750 g bei  $150 \pm 68$  (1000/µl), in der Gewichtsklasse 750-999 g bei  $191 \pm 66$  (1000/µl), in der Gewichtsklasse (1000-1249 g) bei  $202 \pm 54$  (1000/µl), und in der Gewichtsklasse 1250-1499 g bei  $227 \pm 70$  (1000/µl) (Abb. 15).

## Ergebnisse

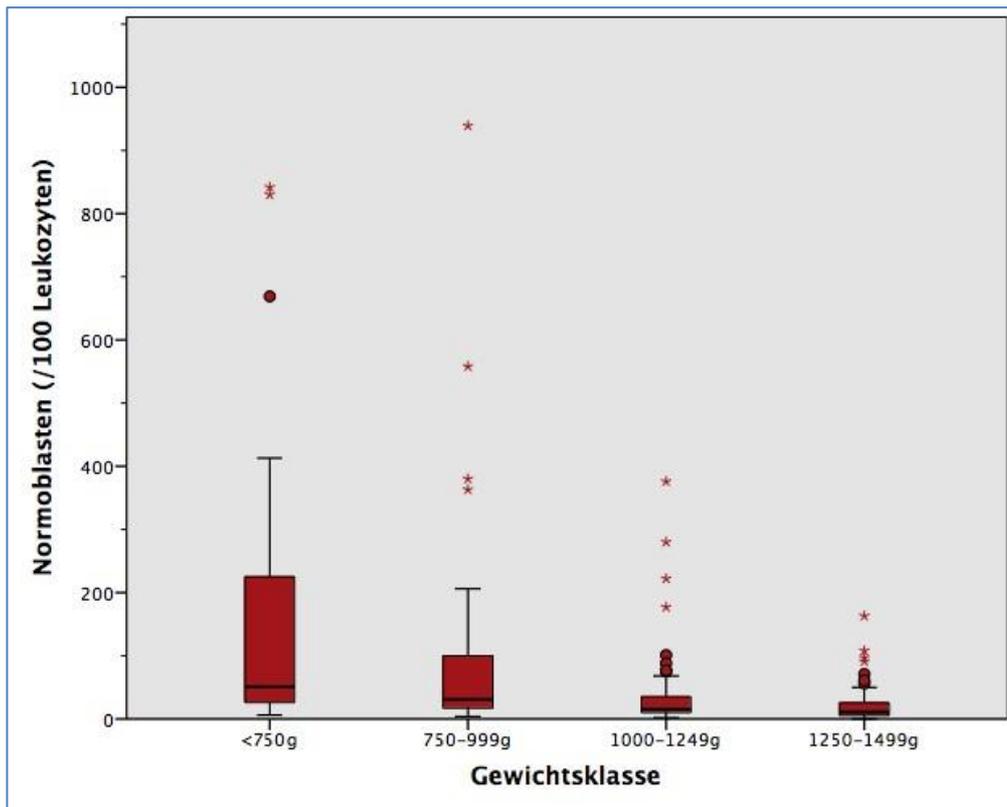


Abb. 16 : Gewichtsabhängige, durchschnittliche Normoblastenwerte (/100 Leukozyten); rote Punkte = Ausreißer, rote Sterne = extreme Werte, schwarzer Strich = Medianwert, Whisker = 1,5 facher Interquartilsabstand, Boxgrenze = 25.-75. Perzentil

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen Normoblastenwerten und Geburtsgewicht ( $p < 0.001$ ). Der Normoblastenspiegel lag in der Gewichtsklasse  $< 750$  g als Medianwert gemessen bei 51/100 Leukozyten (Spannweite 6-1810 / 100 Leukozyten), in der Gewichtsklasse 750-999 g bei 31/100 Leukozyten (Spannweite 4-939 / 100 Leukozyten), in der Gewichtsklasse 1000-1249 g bei 15,5 / 100 Leukozyten (Spannweite 2-376/100 Leukozyten) und in der Gewichtsklasse 1250-1499 g bei 11/100 Leukozyten (Spannweite 0-163/100 Leukozyten) (Abb. 16 und Tabelle 3).

### 3.4.2 Die humorale Blutgerinnung

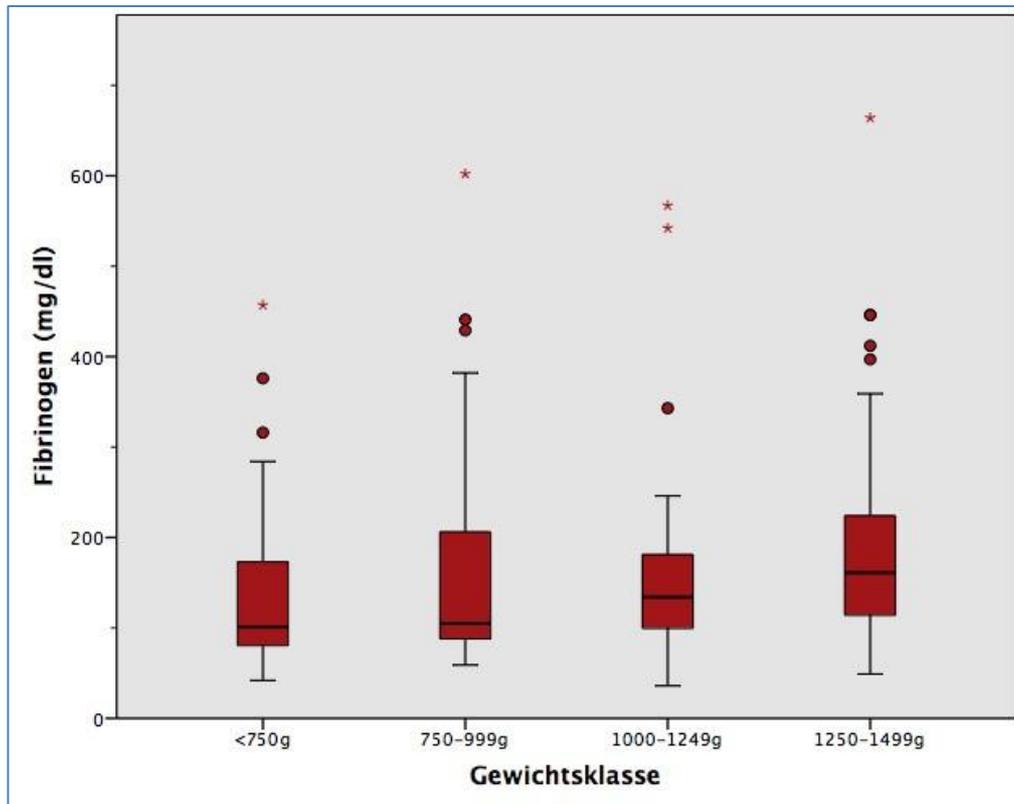


Abb. 17 : Gewichtsabhängige, durchschnittliche Fibrinogenwerte (mg/dl); rote Punkte = Ausreißer, rote Sterne = extreme Werte, schwarzer Strich = Medianwert, Whisker = 1,5 facher Interquartilsabstand, Boxgrenze = 25.-75. Perzentil

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fibrinogenwerten und Geburtsgewicht ( $p = 0.001$ ) wurde beobachtet. In der Gewichtsklasse < 750 g lag der Fibrinogenspiegel als Medianwert gemessen bei 101 mg/dl (Spannweite 42-457 mg/dl), in der Gewichtsklasse 750-999 g bei 105 mg/dl (Spannweite 59-602 mg/dl), in der Gewichtsklasse 1000-1249 g bei 134 mg/dl (Spannweite 36-567 mg/dl) und in der Gewichtsklasse 1250-1499 g bei 161 mg/dl (Spannweite 49-664) (Abb. 17 und Tabelle 3).

## Ergebnisse

---

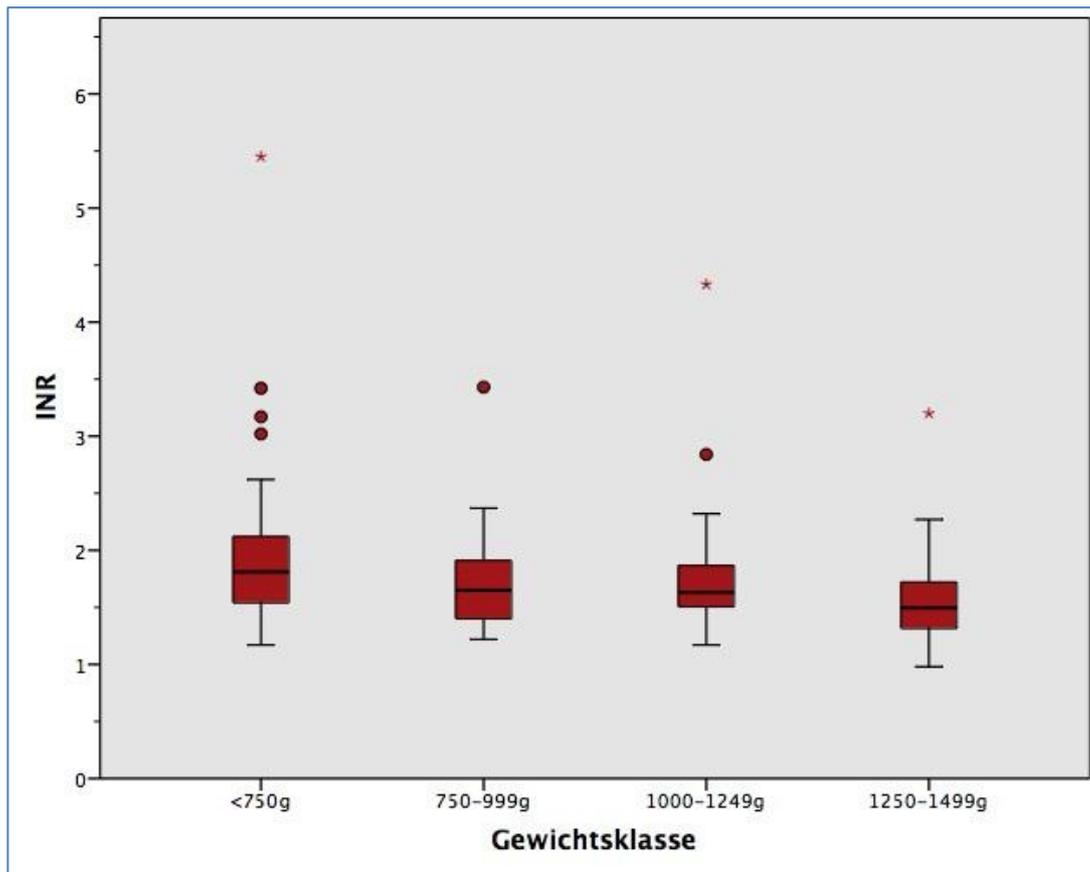


Abb. 18 : Gewichtsabhängige, durchschnittliche INR-Werte; rote Punkte = Ausreißer, rote Sterne = extreme Werte, schwarzer Strich = Medianwert, Whisker = 1,5 facher Interquartilsabstand, Boxgrenze=25.-75. Perzentil

Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der INR-Werte mit dem Geburtsgewicht ( $p < 0.001$ ). In der Gewichtsklasse < 750 g lag der INR-Spiegel als Mittelwert gemessen bei  $2.0 \pm 0.7$ , in der Gewichtsklasse 750-999 g bei  $1.7 \pm 0.4$ , in der Gewichtsklasse 1000-1249 g bei  $1.7 \pm 0.3$  und in der Gewichtsklasse 1250-1499 g bei  $1.6 \pm 0.3$  (Abb. 18 und Tabelle 3).

## Ergebnisse

---

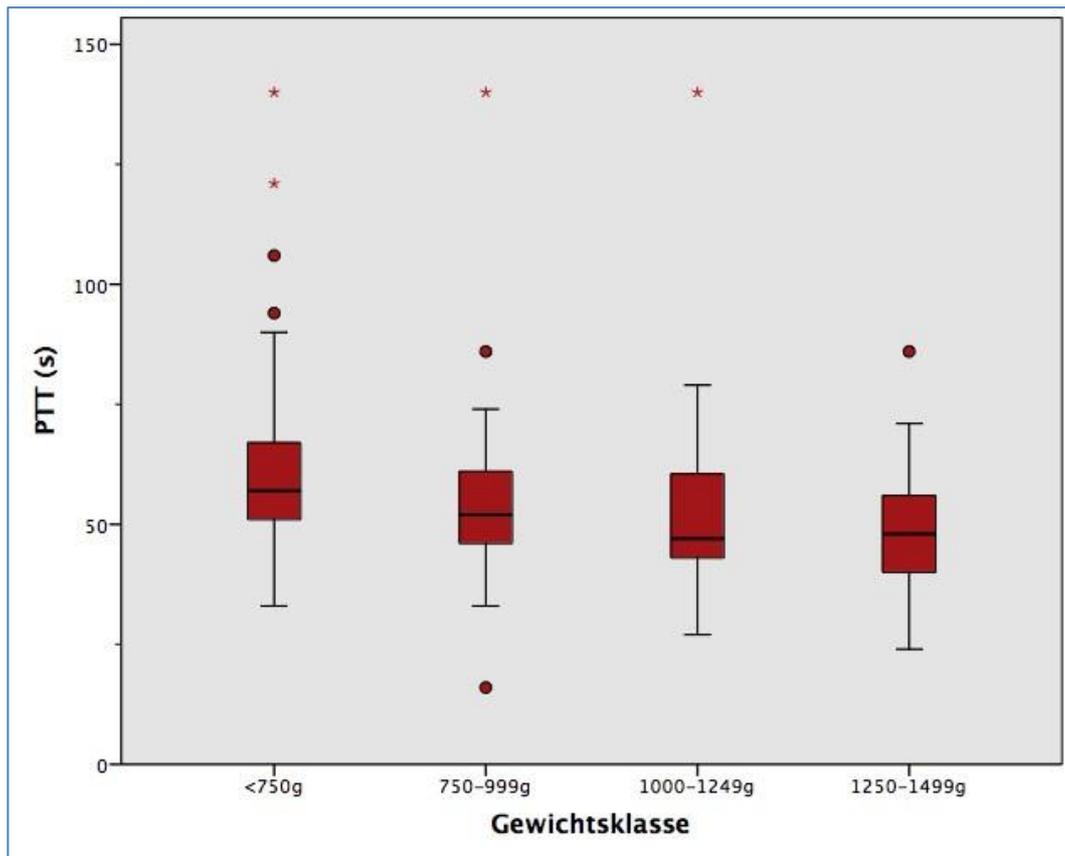
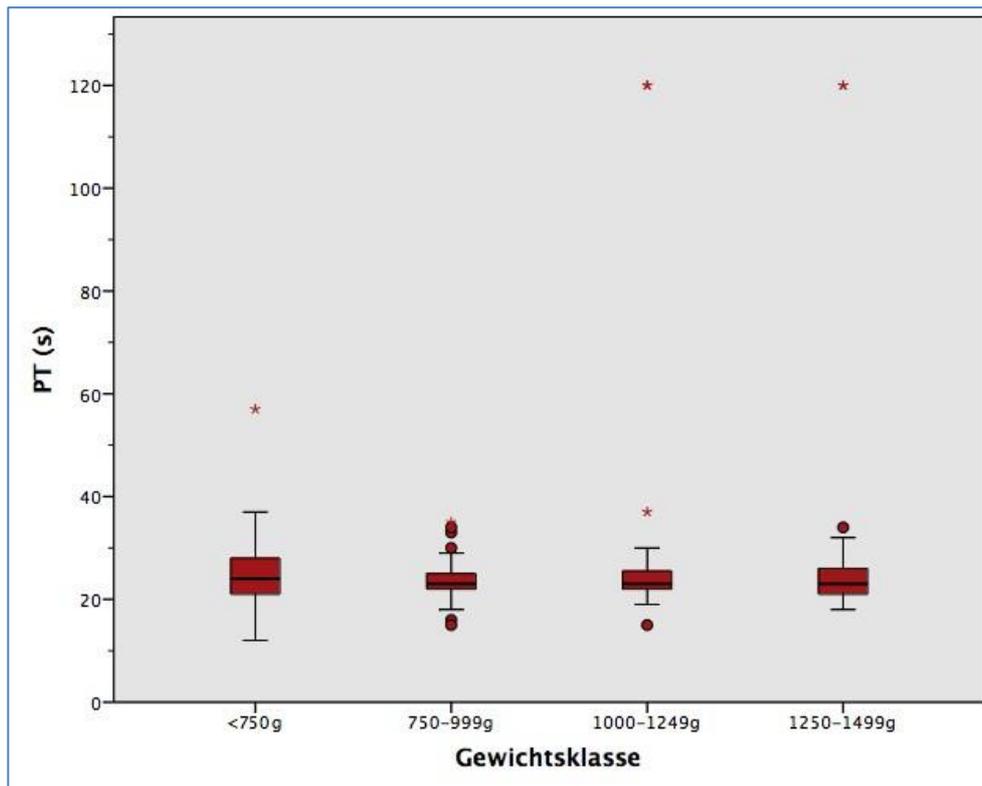


Abb. 19 : Gewichtsabhängige, durchschnittliche PTT-Werte (Sekunde); rote Punkte = Ausreißer, rote Sterne = extreme Werte, schwarzer Strich = Medianwert, Whisker = 1,5 facher Interquartilsabstand, Boxgrenze = 25.-75. Perzentil

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen PTT-Werten und Geburtsgewicht ( $p < 0.001$ ) konnte aufgezeigt werden. In der Gewichtsklasse < 750 g lag der mittlere PTT-Wert bei  $61.1 \pm 20.7$  s, in der Gewichtsklasse 750-999 g bei  $54.3 \pm 16.5$  s, in der Gewichtsklasse 1000-1249 g bei  $52.6 \pm 15.8$  s und in der Gewichtsklasse 1250-1499 g bei  $48.9 \pm 11.1$  s (Abb.19 und Tabelle 3).

## Ergebnisse

---

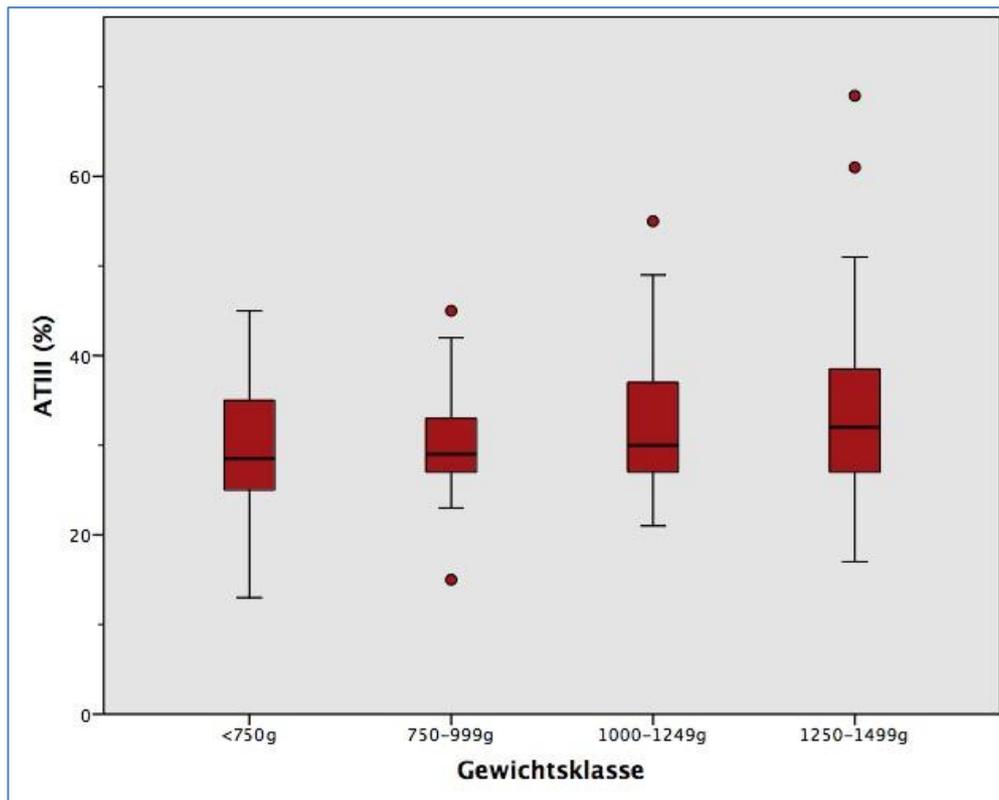


**Abb. 20 : Gewichtsabhängige, durchschnittliche PT-Werte (Sekunde); rote Punkte=Ausreißer, schwarzer Strich=Medianwert, Whisker = 1,5 facher Interquartilsabstand, Boxgrenze=25.-75. Perzentil**

Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der PT-Werte mit dem Geburtsgewicht ( $p = 0.039$ ). In der Gewichtsklasse < 750 g lag der mittlere PT-Wert bei  $25.5 \pm 7.3$  s Fibrinogenwerten, in der Gewichtsklasse 750-999 g bei  $23.8 \pm 3.9$  s, in der Gewichtsklasse 1000-1249 g bei  $26.9 \pm 17.3$  s und in der Gewichtsklasse 1250-1499 g bei  $26.7 \pm 17.6$  s (Abb. 20 und Tabelle 3).

## Ergebnisse

---



**Abb. 21 : Gewichtsabhängige, durchschnittliche ATIII-Werte (%); rote Punkte=Ausreißer, schwarzer Strich=Medianwert, Whisker = 1,5 facher Interquartilsabstand, Boxgrenze=25.-75. Perzentil**

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen ATIII-Werten und Geburtsgewicht ( $p < 0.001$ ). In der Gewichtsklasse < 750 g lag der ATIII-Spiegel als Mittelwert gemessen bei  $29.4 \pm 7.3\%$ , in der Gewichtsklasse 750-999 g bei  $30.6 \pm 5.6\%$ , in der Gewichtsklasse 1000-1249 g bei  $32.2 \pm 7.8\%$  und in der Gewichtsklasse 1250-1499 g) bei  $33.9 \pm 9.3\%$  (Abb. 21 und Tabelle 3).

## Ergebnisse

Parameter	< 750 g (52)	750–999 g (58)	1000–1249 g (68)	1250–1499 g (72)	Spearman / p-value
Platelets (1000/ $\mu$ L)	150 $\pm$ 68 (30-353 ; 67-230)	191 $\pm$ 66 (73-316 ; 116-282)	202 $\pm$ 54 (41-316 ; 124-263)	227 $\pm$ 70 (33-410 ; 142-315)	0.136 ; 0.031
NRBC	Median : 51 (6–1810 ; 14-406)	Median : 31 (4-939 ; 6-192)	Median : 15,5 (2-376 ; 7-78)	Median : 11 (0-163 ; 2-54)	-0.250 ; < 0.001
MPV (fl)	10.6 $\pm$ 0.9 (8,7-12,2 ; 9,2-11,9)	10,4 $\pm$ 0.8 (9,3-12,6 ; 9,4-11,5)	10.3 $\pm$ 0.6 (9.0-11,6 ; 9,4-10,9)	10.2 $\pm$ 0.7 (8,7-13,2 ; 9,4-10,9)	-0.101 ; 0.125
INR	2.0 $\pm$ 0.7 (1.2-5.5 ; 1.4-2.7)	1.7 $\pm$ 0.4 (1.2-3.0 ; 1.3-2.2)	1.7 $\pm$ 0.3 (1.2-4.3 ; 1.3-2.0)	1.6 $\pm$ 0.3 (1.0-3.2 ; 1.2-1.9)	-0.249 ; < 0.001
PT (s)	25.5 $\pm$ 7.3 (12-57 ; 18.9-32.2)	23.8 $\pm$ 3.9 (15-35 ; 20.6-28.6)	26.9 $\pm$ 17.3 (15-120 ; 20.0-29.0)	26.7 $\pm$ 17.6 (18-120 ; 20.0-30.4)	0.141 ; 0.039
PTT (s)	61.1 $\pm$ 20.7 (33-140 ; 40.6-90.4)	54.3 $\pm$ 16.5 (16-140 ; 39.8-69.2)	52.6 $\pm$ 15.8 (27-140 ; 39.0-70.1)	48.9 $\pm$ 11.1 (24-86 ; 36.0-63.0)	-0.454 ; < 0.001
Fibrinogen (mg / dL)	Median : 101 (42-457 ; 54.8-244.8)	Median : 105 (59-602 ; 69.0-339.0)	Median : 134 (36-567 ; 80.6-215.0)	Median : 161 (49-664 ; 96-331)	0.215 ; 0.001
AT III (%)	29.4 $\pm$ 7.3 (13-45 ; 30.7-38.8)	30.6 $\pm$ 5.6 (15-45 ; 25.4-39)	32.2 $\pm$ 7.8 (21-55 ; 22.8-45.2)	33.9 $\pm$ 9.3 (17-69 ; 25-45)	0.272 ; < 0.001
D-Dimere (mg/L)	Median : 5.6 (0.9-35 ; 1.8-20.6)	Median : 3.1 (0.6-35 ; 1.3-9.0)	Median : 3.4 (0.8-32.1 ; 1.2-11.5)	Median : 3.4 (0.8-35 ; 1.0-15.0)	-0.133 ; 0.053

**Tabelle 3 : Zelluläre und humorale Gerinnungsparameter in den verschiedenen Gewichtsklassen; Mittelwert und Standardabweichung; Medianwert, Minimum/Maximum, 10. und 90. Perzentile**

### 3.5 Gegenüberstellung der IVH- und Nicht-IVH Gruppe

Das mittlere Geburtsgewicht in der Gruppe ohne IVH lag bei  $1086.1 \pm 302.5$  g und in der Gruppe mit IVH bei  $912.2 \pm 279.0$  g ( $p < 0.001$ ).

Mittels univariater Analyse war das Auftreten einer IVH (unabhängig vom Schweregrad) mit pathologischen Gerinnungsparametern signifikant verbunden (Tabelle 4 und Abb. 22). Diese Ergebnisse wurden mittels multipler Regressionsanalyse bestätigt (Kapitel „Multiregressionsanalyse“).

Außerdem wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen INR und Schweregrad der IVH (Spearman'sche Koeffizient: 0.193 ;  $p = 0.003$ ) beobachtet (Abb. 23).

Die antenatale Steroidgabe war in unserer Studie nicht mit dem Auftreten einer IVH assoziiert.

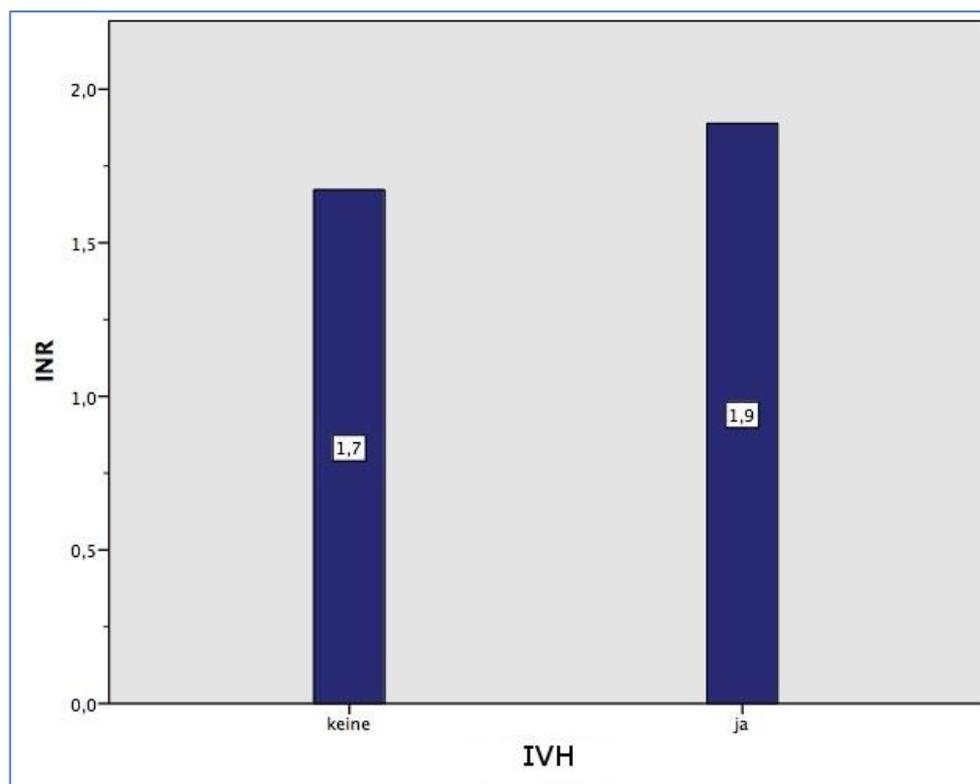


Abb. 22 : Mittlere INR-Werte in der Gruppe mit und ohne IVH

## Ergebnisse

---

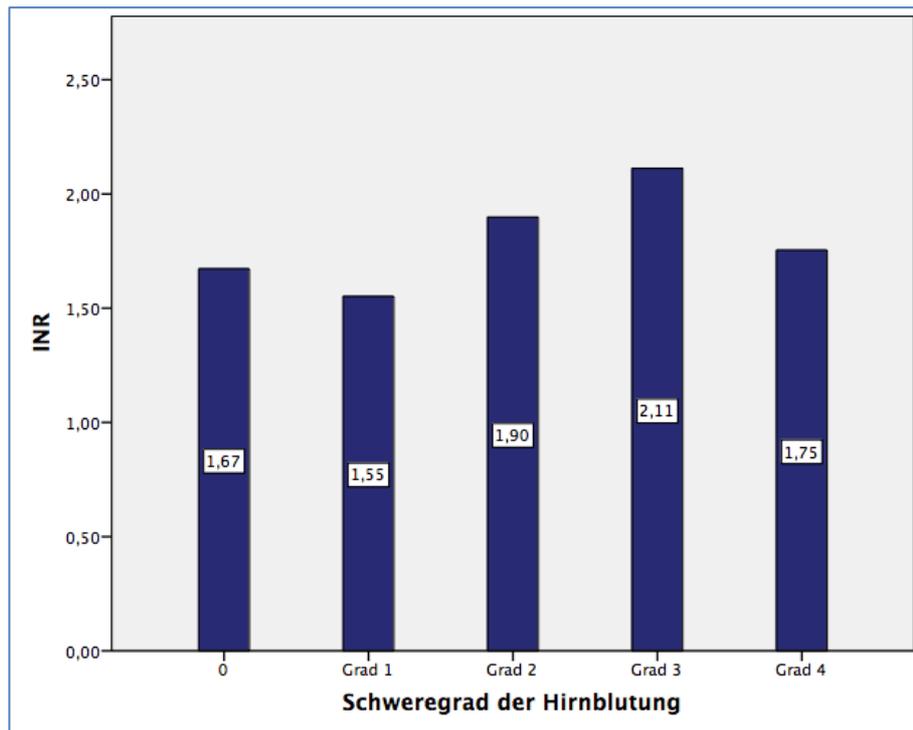


Abb. 23 : Mittlere INR-Werte in Abhängigkeit des IVH-Schweregrades

## Ergebnisse

Parameter	Keine IVH (195)	IVH (55)	p-Value
Pränatale Steroidgabe	156 (77%)	50 (90.9%)	0.306
Gestationsalter (Tag)	206.5 ± 17.2	191.7 ± 16.8	< 0.001
Geburtsgewicht (g)	1086.1 ± 302.5	912.2 ± 279.0	< 0.001
IUGR	77 (39.5%)	50 (90.9%)	0.003
Geschlecht (m/w)	97/98	26/29	0,746
APGAR (10 min)	9 (5-10)	8 (4-10)	< 0.001
Sepsis	12 (6.1%)	7 (12.7%)	0.104
Mortalität	9 (4.4%)	16 (29%)	< 0.001
Thrombozyten (1000/ $\mu$ L)	196.2 ± 70.3	194.5 ± 67.4	0.873
MPV (fl)	10.3 ± 0.7	10.4 ± 0.7	0.601
Thrombozyten x MPV	2087.6 ± 670.2	2071.4 ± 625.0	0.876
Normoblasten	19 (0-181)	33 (2-558)	0.981
INR	1.7 ± 0.4	1.9 ± 0.6	0.004
PT (s)	26.7 ± 15.3	22.6 ± 3.9	0.077
PTT (s)	51.6 ± 15.8	61.0 ± 16.5	< 0.001
Fibrinogen (mg/dL)	137.5 (36-664)	105 (36-602)	0.338
AT III (%)	32.5 ± 8.1	29.0 ± 6.0	0.006
D-dimer (mg/L)	3.2 (0.6-35)	5.2 (1.2-35)	0.136
Gabe von Fibrinogen	40 (20.1%)	33 (60%)	< 0.001

**Tabelle 4 : Zelluläre und humorale Gerinnungsparameter in der Gruppe ohne und mit IVH (alle Schweregrade) (Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite) MPV = Mean Platelet Volume/Mittleres Plättchen-Volumen**

### 3.6 Multiple Regressionsanalyse

Mittels einer multiplen Regressionsanalyse konnten folgende signifikante und nicht-signifikante Zusammenhänge mit dem Auftreten einer IVH nachgewiesen werden. Signifikant waren das Geburtsgewicht ( $p = 0.010$ ) und die INR ( $p = 0.049$ ); nicht signifikant waren antenatale Steroide ( $p = 0.687$ ), IUGR ( $p = 0.106$ ), Geschlecht ( $p = 0.309$ ), APGAR-Wert nach 10 Minuten ( $p = 0.950$ ), Thrombozytenkonzentration ( $p = 0.158$ ), Fibrinogen ( $p = 0.330$ ) und PTT ( $p = 0.726$ ). In unserer Untersuchung konnte keine Assoziation zwischen der Gesamtfibrinogenkonzentration und dem Auftreten einer IVH hergestellt werden; allerdings bei einem Fibrinogenspiegel  $< 100$  mg/dl bestand eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer IVH unabhängig vom Schweregrad (36.5% versus 15.6 %;  $p < 0.001$ ). In der Gruppe der Frühgeborenen mit Fibrinogenwerten  $< 100$ mg/dL zeigte sich, dass bei den Neonaten, die eine IVH entwickelten, die Fibrinogenwerte niedriger waren als bei denen, die keine IVH erlitten (57.7 mg/dl vs. 85.0 mg/dl;  $p = 0.09$ ). Die Inzidenz einer IVH war größer bei den Patienten, bei welchen eine Supplementierung mit Fresh Frozen Plasma (FFP) erfolgte (22/41 vs. 3/27) ( $p < 0.001$ ).

### 3.7 Komplikationen

Die Mortalität lag bei 10% (25 Kindern) und zwar bei 9 (4.4%) Patienten ohne IVH und bei 16 (29%) Patienten mit IVH (siehe Tabelle 3) und hing mit dem Geburtsgewicht zusammen (siehe Tabelle 1).

Bei 13 Kindern war die Versorgung mit einem Rickham-Katheter bzw. einem ventrikuloperitonealen Shunt (VP-Shunt) aufgrund eines obstruktiven Hydrozephalus erforderlich. Ein Auftreten einer NEC ( $> 2a$ ) wurde in unserer Kohorte nicht beobachtet.

### 4 Diskussion

Dies ist eine der umfangreichsten Analysen von Gerinnungsparametern in einer großen Kohorte von VLBW- (n=150) und ELBW-Neonaten (n=100) innerhalb der ersten 24 Lebensstunden.

Aufgrund fehlender Referenzwerte für diese Kohorte - vor allem für ELBW-Neonaten (White et al. 2011) - ist die Interpretation der Ergebnisse von häufig durchgeführten Gerinnungstests bezüglich ihrer klinischen Relevanz bei VLBW- und ELBW-Neonaten (White et al. 2011) schwierig. Referenzwerte für «gesunde» Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 30 Schwangerschaftswochen (SSW) wurden vor 30 Jahren publiziert (Andrew et al. 1988). Diese Daten können aber nicht ohne Weiteres für noch unreifere Frühgeborene – insbesondere ELBW - benutzt werden; zudem ist zu bedenken, dass die meisten Neonaten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und unter 1000g selten « gesund » sind. Somit stellt die Definition von « normalen » Gerinnungsparametern bei solchen Neonaten eine große Herausforderung dar (White et al. 2011). Allerdings ist es gerade bei diesen Kindern von sehr großer Wichtigkeit, die Bedeutung von « normal » bzw. „pathologisch“ zu verstehen (White et al. 2011). Zur Prävention möglicher schwerer Komplikationen einer IVH können « pathologische » Gerinnungstests zur Behandlung dieser Frühgeborenen mit Blutprodukten führen, basierend auf Ergebnissen laborchemischer Untersuchungen, die physiologisch oder nicht physiologisch sein können. Unsere Untersuchung liefert somit Referenzwerte bei einer großen, unselektierten Kohorte von VLBW- und ELBW-Neonaten. In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass sowohl zelluläre (Thrombozyten, Normoblasten) als auch humorale (INR, PT, PTT, Fibrinogen, AT III) Gerinnungsparameter, einschließlich der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsparameter, mit dem Geburtsgewicht korreliert sind, was in Übereinstimmung mit vorherigen Studien ist (Salonvaara et al. 2003, White et al. 2011, Seguin et Topper 1994, McDonald et al. 1984). Es zeigt sich hierbei ein Reifungsprozess: die Konzentration an Gerinnungsfaktoren nimmt mit dem Gestationsalter zu und ist erst gegen 6 Monate nach der Geburt mit den Konzentrationen Erwachsener vergleichbar (Kenet et al. 2011, Andrew et al 1987).

## Diskussion

---

Gleichzeitig sind auch die prokoagulatorischen Faktoren bei Geburt erniedrigt, so dass bei insgesamt erniedrigten plasmatischen Gerinnungsfaktoren ein sensibles Gleichgewicht zu bestehen scheint (Revel-Vilk 2012; Kuperman et al. 2013).

Im Jahr 2009 untersuchten Wiedmeier et al. insgesamt 47000 Neonten und stellten fest, dass die Thrombozytenwerte mit dem Gestationsalter zunehmen (Wiedmeier et al. 2009). Diese Ergebnisse wurden in unserer Studie ebenfalls bestätigt mit Geburtsgewicht-abhängigen Thrombozytenwerten.

In der Studie von Cremer et al. wurden 438 Neonaten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und einem Gestationsalter unter 32 SSW untersucht und eine inverse Korrelation zwischen Gestationsalter und Normoblasten-Spiegel nachgewiesen (Cremer et al. 2015). Dieser Zusammenhang wurde in unserer Studie ebenfalls nachgewiesen.

In einer der neuesten Studien zum Thema Blutgerinnung bei Frühgeborenen untersuchten Neary et al. die Gerinnungsparameter von 144 Neonaten mit einem Gestationsalter unter 27 SSW. Die Referenzdaten waren hier wie folgt: PT  $21.5 \pm 5.3$  s (Spannweite: 13.3-39), PTT:  $75.2 \pm 27.8$  s (Spannweite: 34.9 - 191.6) und plasmatische Fibrinogen:  $1.9 \pm 1.1$  g/l (Spannweite: 0.5 - 4.8) (Neary et al. 2013). Diese Daten sind im Wesentlichen mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar. Gewisse Unterschiede zwischen beiden Arbeiten, vor allem bezüglich der PTT-Werte (in unserer Studie waren die PTT-Werte im Mittelwert gemessen bei  $53.7 \pm 16.4$  s (Spannweite: 16 - 140)) sind zumindest zum Teil auf Unterschiede im Geburtsgewicht (Gestationsalter) zurückzuführen; so lag das mediane Geburtsgewicht in unserer Arbeit bei 1080 g (320-1490g) und bei 803.9 g (490-1300 g) in der Studie von Neary et al. (Neary et al. 2013).

Die von uns vorgelegte Studie ist eine der wenigen, die Gerinnungsparameter mit dem Auftreten einer IVH in Beziehung setzt. Die Inzidenz der IVH betrug in unserem Patientenkollektiv (22%) (55/250) und ist mit den Ergebnissen bei VLBW-Neonaten anderer Studien vergleichbar (Schmid et al. 2013, McCrea et Ment 2008). Hirnblutungen traten vor allem in den ersten 2-3 Lebenstagen auf (Jensen et al. 1987, Donn et al. 1981, McDonald et al. 1984). Im Gegensatz zu anderen Studien, in den

## Diskussion

---

50% der Hirnblutungen innerhalb den ersten 24 Lebensstunden auftreten (Jensen et al. 1987), fiel in unserer Studie auf, dass 20% der Hirnblutungen am ersten Tag, 30% am 2. Tag und insgesamt 80% bis zum 3. Tag auftraten. Diese zeitliche Diskrepanz bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens ist ohne weitergehende Untersuchungen nicht ohne weiteres zu erklären.

In einer der aktuellsten Studien zum Thema Hirnblutung bei sehr und extrem unreifen Frühgeborenen (775 Kinder mit Gestationsalter unter 32 SSW) konnten Poryo et al. zeigen, dass das Auftreten einer IVH bei solchen Kindern signifikant mit prä-, peri- und postnatalen Faktoren zusammenhängt. Mittels multivariater Analyse waren höheres Gestationsalter, pränatale Steroidgabe und eine Sectio Caesarea am wehenlosen Uterus mit reduziertem IVH-Risiko korreliert (Poryo et al. 2017). Im Gegensatz dazu waren RDS, Pneumothorax und die Gabe von Katecholamine mit erhöhter IVH-Rate assoziiert. Unter Ausschluss des Gestationsalters und des Geburtsgewichts zeigte sich ein signifikant erhöhtes IVH-Risiko bei „Early Onset Sepsis“ (EOS) und persistierendem Ductus arteriosus ( $p < 0.001$ ). Mittels univariater Analyse wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Apgar-Score nach 5 Minuten ( $p < 0.001$ ), BPD/ROP/NEC ( $p < 0.001$ ), mechanischer Beatmung ( $p < 0.001$ ) und inhalativer Stickstoffmonoxid-Therapie (i NO) ( $p < 0.001$ ) und IVH beobachtet.

Ein mögliches pathophysiologisches Bindeglied zwischen Frühgeburtlichkeit und Auftreten einer IVH stellt das Vorliegen von inflammatorischen Prozessen dar (Poralla et al. 2012). Ein nachgewiesener Zusammenhang zwischen erhöhten Interleukin-6-Werten (IL-6) und pathologischer Gerinnung und dem Entstehen einer IVH unterstützt zumindest die Hypothese, dass es eine enge pathophysiologische Beziehung zwischen Inflammation und IVH gibt (Poralla et al. 2012). Dies ist wahrscheinlich sowohl auf systemische als auch lokale hämodynamische Veränderungen sowie eine endotheliale Störung im Bereich der germinalen Matrix zurückzuführen (Poralla et al. 2012). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund interessant, dass inflammatorisch-infektiöse Prozesse die häufigste Ursache für eine Frühgeburtlichkeit sind und zudem das Auftreten einer EOS mit der Entwicklung einer IVH signifikant verbunden ist (Poryo

## Diskussion

---

et al. 2017, Heep et al. 2003). Dieser Parameter war allerdings nicht Gegenstand unserer Untersuchung.

Der Zusammenhang zwischen Gerinnungsstörungen bei VLBW- und ELBW-Neonaten, welche in der Arbeit von Poryo et al. (Poryo et al. 2017) nicht untersucht wurde, und Inzidenz und Schweregrad einer IVH wird weiterhin kontrovers diskutiert (Tran et al. 2012). Dies zeigt sich u. a. auch an dem Fehlen von Leitlinien und Handlungsempfehlungen zur Diagnose und Behandlung von Gerinnungsstörungen bei dieser Hoch-Risiko-Kohorte. Publierte Referenzwerte für Gerinnungsparameter wie INR, PT und PTT sowie Normwerte für spezifische Gerinnungsfaktoren liegen insbesondere für ältere und gesunde Neonaten vor und weisen hierbei eine nicht unerhebliche Schwankungsbreite zwischen einzelnen Einrichtungen auf (Tran et al. 2012). Aus diesem Grund ist es nicht überraschend, dass zum Beispiel die meisten neonatologischen Intensivstationen in Großbritannien (61%) keine schriftlichen Protokolle zur Behandlung von Gerinnungsstörungen bei Frühgeborenen vorhalten (Vasudevan et al. 2010).

Zusammenhänge zwischen Gerinnungsstörungen und Inzidenz sowie Schweregrad von IVH wurden bereits aufgezeigt. *Setzer et al.* beschrieben eine signifikant verlängerte Blutungszeit in der Gruppe der VLBW-Kinder mit IVH im Vergleich zur Gruppe ohne IVH (Setzer et al. 1982). In der vorliegenden Untersuchung, mittels univariater Analyse, war das Auftreten einer IVH (unabhängig vom Schweregrad) mit pathologischen humoralen Gerinnungsparametern verbunden – insbesondere mit INR-Werten ( $p = 0.004$ ), PTT ( $p < 0.001$ ) und ATIII ( $p = 0.006$ ). Im Gegensatz dazu waren in unserer Kohorte zelluläre Gerinnungsparameter (Thrombozyten, Normoblasten, MPV) mit dem Auftreten einer IVH nicht signifikant verbunden.

Interessanterweise zeigen unsere Daten einerseits, dass die Gesamtkonzentration von endogenem Fibrinogen nicht mit dem Auftreten einer IVH signifikant korreliert war, andererseits, dass eine Fibrinogenkonzentration  $<100\text{mg/dL}$  ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer IVH darstellte. Dieser Zusammenhang blieb auch nach früherer Gabe von exogenem FFP für diese Subgruppe bestehen. Diese Teilergebnisse unserer Studie stehen in Widerspruch zu einer Untersuchung von 175 VLBW-Neonaten, bei denen pathologische Gerinnungswerte, weder isoliert noch kombiniert,

## Diskussion

---

eine Blutung (intraventrikulär, gastrointestinal oder pulmonal) in der ersten Lebenswoche vorhersagen konnten (Christensen et al. 2014). Im Gegenteil hierzu zeigten Tran et al. allerdings, dass eine „Frühbestimmung“ der Gerinnungsparameter Frühgeborene mit einer hochgradigen IVH identifizieren konnte. Dennoch scheiterte diese Studie dabei, die Vorteile einer frühen Behandlung der Gerinnungsstörung mit FFP in einer kleinen Stichprobe, aber mit hohem Risiko für eine IVH aufzuzeigen (Tran et al. 2012). Dies ist vergleichbar mit unseren Daten, die niedrige Fibrinogenspiegel in der Gruppe mit IVH und Fibrinogenwerte unter 100 mg/dl im Vergleich zur entsprechenden Gruppe ohne IVH zeigen (57.7 mg/dl vs. 85.0 mg/dl;  $p= 0.09$ ). Besonders niedrige, pathologische Fibrinogenwerte könnten daher eine wichtige Rolle in der Entstehung einer IVH spielen.

*Beverly et al.* verglichen FFP- und Placebogaben bei Kindern mit einem Gestationsalter unter 32 SSW oder einem Geburtsgewicht unter 1500g. Sie beschrieben einen positiven Effekt von FFP bezüglich der Prävention einer IVH, jedoch keinen Effekt auf die Mortalität (Beverley et al. 1984). In einer randomisierten Studie von *Dani et al.* wurden Kinder mit einem Gestationsalter unter 29 SSW in 2 Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe wurde ein Gerinnungstest in den ersten beiden Lebensstunden durchgeführt; bei pathologischen PTT- und INR-Werten erfolgte die Gabe von FFP. In der zweiten Gruppe wurde derselbe Test erst nach dem Auftreten einer IVH gemacht. Diese Testmethode war nur bei Neonaten zwischen der 23. und 26. SSW von klinischer Relevanz, mit einem relativen IVH-Risiko von 0.65 (95% IC: 0.44 - 0.98; 34.5% IVH bei den früh getesteteten bzw. behandelten Neonaten und 66.1% IVH bei Neonaten ohne Test) (Dani et al. 2009).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Dani et al.* bewies der *Northern Neonatal Nursing Initiative Trial* (Northern Neonatal Initiativ Trial Group 1996), dass die frühe Gabe von FFP – hier als als prophylaktische Volumenerhöhung - keinen Effekt auf die Rate der IVH hatte. Diese Ergebnisse fanden auch Eingang in eine Cochrane-Metaanalyse (Osborn et Evans 2004). In unserer Arbeit war die Inzidenz einer IVH sogar größer bei den Patienten, die eine Supplementierung mit Fresh Frozen Plasma (FFP) erhielten (22/41 vs. 3/27). Allerdings ist hierbei kausalzusammenhängend zu beachten, dass das Auftreten einer IVH höchstwahrscheinlich zur Gabe von FFP führte

## Diskussion

---

und nicht die Supplementierung mit FFP eine Blutung nach sich zog. Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse war allerdings nicht in allen Fällen eine eindeutige zeitliche Differenzierung bzw. Zuordnung der Vorgehensweise möglich.

In der randomisierten Studie von *Shirahata et al.* erhielten 58 Frühgeborene (mittleres Geburtsgewicht  $1521 \text{ g} \pm 666 \text{ g}$  und mittleres Gestationsalter  $31.2 \pm 3.8 \text{ SSW}$ ) Einzeldosen von Faktor XIII-Konzentraten (70-100 UI) oder Placebo (*Shirahata et al.* 1990). In einer der Untergruppen (Gruppe mit hohem IVH-Risiko) trat eine IVH bei Neonaten mit Faktor XIII-Behandlung signifikant seltener auf ( $p < 0.05$ ). Des Weiteren zeigte die Studie von *Plotrowski et al.* bei ELBW-Neonaten eine Korrelation zwischen schwerer IVH und schweren Gerinnungsstörungen mit geringem Faktor VII-Spiegel als „prädictivstem“ Risikofaktor (*Plotrowski et al.* 2010). *Knüpfer et al.* haben in einer retrospektiven Studie die Therapie mit rekombinatem aktiviertem Faktor VII (aFVII) untersucht. 35 VLBW-Neonaten mit IVH und Gestationsalter unter 32 SSW wurden eingeschlossen, wobei 18 Kinder mit FFP und aFVII und 17 Kinder ausschließlich mit FFP therapiert wurden. Die Zunahme der IVH war hierbei niedriger in der Gruppe, die zusätzlich mit aFVII behandelt wurde ( $p < 0.01$ ) (*Knüpfer et al.* 2017).

### 5 Schlussfolgerung

Im Rahmen unserer Untersuchung war es möglich, eine große Anzahl an zellulären und humoralen Gerinnungsparametern bei VLBW- und ELBW-Kindern systematisch zu erfassen und zu analysieren. Unsere Daten zeigen unter anderem, dass diese Variablen sehr stark vom Geburtsgewicht – und somit auch vom Gestationsalter - abhängig sind. Außerdem wurde in diese Kohorte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IVH und den INR- und Fibrinogenwerten  $< 100\text{mg/dL}$  in den ersten 24 Lebensstunden festgestellt. Diese Ergebnisse sind von großer Bedeutung, da eine frühe INR- und Fibrinogen-Bestimmung die Identifizierung der Kinder mit erhöhtem IVH-Risiko ermöglicht und somit grundsätzlich auch einer effektiven Therapie zuführen könnte.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass unsere retrospektive Studie mit inhärenten analytischen Schwierigkeiten behaftet ist; unter anderem dem – wenngleich auch geringen - Fehlen von Patientendaten und dem z. T. uneinheitlichen therapeutischen Vorgehen auf unserer neonatologischen Intensivstation (z.B. FFP-Gabe). Das Protokoll unserer Intensivstation mit aufgeführter Supplementierung von Vitamin K und Fibrinogen kann möglicherweise von anderen neonatologischen Intensivstationsprotokollen weltweit abweichen. Deshalb ist die «Generalisierung» unserer Studie nicht ohne weiteres möglich. Die weltweite Heterogenität therapeutischer Maßnahmen zur Prävention der IVH bei sehr und extrem unreifen Frühgeborenen ist sicherlich auch auf einen Mangel an publizierten internationalen Leitlinien zurückzuführen. Andererseits ist das Fehlen von nationalen und internationalen Leitlinien zu dieser Thematik auch der Tatsache geschuldet, dass zu diesem wichtigen Themenkomplex nur sehr wenige randomisierte kontrollierte Studien vorliegen.

In unserer Arbeit wurden die meisten Kinder mit einem Fibrinogenspiegel unter  $100\text{mg/dl}$  mit FFP behandelt. In Zukunft sollten größere prospektive, randomisierte Studien zur IVH bei VLBW- und ELBW-Neonaten durchgeführt werden. Diese sollten sich mit der prädiktiven Bedeutung pathologischer Gerinnungstests und dem möglichen protektiven Effekt einer Behandlung (z.B. Supplementierung von

## Schlussfolgerung

---

Gerinnungsfaktoren und Fibrinogen) befassen und diese in Beziehung setzen zur Rate an IVH. Unsere Daten könnten als Basis (Referenzwerte) für zukünftige randomisierte Untersuchungen dienen (z.B. mit bestimmten INR-Werten und einem Fibrinogenspiegel < 100mg/dL als Behandlungsgrenze).

Während sich unsere Studie ausschließlich auf IVH konzentriert hat, sollte auch erwähnt werden, dass VLBW- und ELBW-Kinder auch zu pro-koagulatorischen Zuständen neigen mit Auftreten relevanter thrombotischer Ereignisse (Bhat et Monagle 2012, Röhr et al. 2014). Zudem wurde in unsere Studie das Auftreten von pulmonalen und gastrointestinalen Blutungen nicht systematisch erfasst.

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist die optimale Vorgehensweise zur Behandlung von VLBW- und ELBW-Kindern mit Gerinnungsstörungen und somit zur Prävention einer IVH nicht vollends geklärt. (Kuperman et al. 2013, Revel-Vilk 2012).

Wenngleich aktuelle Studien ein vorsichtiges Vorgehen bzgl. der FFP-Gabe wegen geringer Wirksamkeit und aus Gründen der Sicherheit befürworten (Kozek-Langenecker et al. 2011), sind prospektive randomisierte Studien erforderlich, um diesbezüglich zu einer eindeutigen Aussage zu kommen.

### 6 Literaturverzeichnis

1. American Academy of Pediatrics (2012) Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 129: e827-e841.
2. American Academy of Pediatrics (2014) Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics* 133:171-174.
3. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P (1987) Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 70:165-172.
4. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P (1988) Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 72:1651-1657.
5. AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2015) S1-Leitlinie 087/001: Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatalogischen Versorgung in Deutschland. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/087001I\\_S1\\_Perinatologische\\_Versorgung\\_2015-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/087001I_S1_Perinatologische_Versorgung_2015-05.pdf)
6. Ballabh P (2010) Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanism of disease. *Pediatr Res.* 67:1-8.
7. Baraldi E, Filippone M (2007) Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med.* 357:1946-1955.
8. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, Zupan-Simunek V, Coursol A, Beuchée A, Bolot P, Andrini P, Mohamed D, Alberti C (2016) Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia

- in extremely preterm infants (PREMILOC): A double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 387:1827-1836.
9. Bhat R, Monagle P (2012) The preterm infant with thrombosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 97:423–428.
  10. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF (2010) The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 88:31-38.
  11. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T (1978) Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 187:1-7.
  12. Benz-Bohm (2005) Kinderradiologie. Georg Thieme Verlag KG, 2. Auflage, Kapitel 7, Spezielle Sonographie S. 272-279.
  13. Beverley DW, Chance GW, Coates CF (1984) Intraventricular haemorrhage-timing of occurrence and relationship to perinatal events. *Br J Obstet Gynaecol*. 91:1007-1013.
  14. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS (2002) Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm: a Meta-analysis. *JAMA*. 288:728-737.
  15. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J (2013) Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 10 Suppl 1:S2.
  16. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K (2014) Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 133:55-62.

17. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G, Padrini L, Araimo G, Fumagalli M, Dal Monte M, Osnaghi S, Fiorini P, Mosca F (2014) The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 92:2-20.
18. Cremer M, Roll S, Gräf C, Weimann A, Bühner C, Dame C (2015) Nucleated red blood cells as marker for an increased risk of unfavorable outcome and mortality in very low birthweight infants. *Early Hum Dev.* 91:559-563
19. Dani C, Poggi C, Ceciarini F, Bertini G, Pratesi S, Rubaltelli FF (2009) Coagulopathy screening and early plasma treatment for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Transfusion* 49:2637-2644.
20. Deeg KH, Staudt F, Rohden LV (1999) Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in Med.* 20:165-170.
21. Donn SM, Stuck KJ (1981) Neonatal germinal matrix hemorrhage : Evidence of a progressive lesion. *The Journal of Pediatrics* 99:459-461.
22. Downard CD, Renaud E, St. Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, Blakely ML, Huang EY, Arca MJ, Cassidy L, Aspelund G (2012) Treatment of necrotizing enterocolitis: An American pediatric surgical association outcomes and clinical trials committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 47:2111-2122.
23. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore A, Kim JH, Faingold R, Taylor G, Gerstle JT (2007) Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 27:285-305.
24. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, Moore AM, Hellmann J, Smith C, Gerstle T, Kim JH (2005) Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology* 235:587-594.

25. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, Lillehei C, Valim C, Horbar JD, Jaskic T (2009) Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 44:1072-1076.
26. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371:75-84.
27. Gortner L, Meyer S, Sitzmann SF (2012) Duale Reihe Pädiatrie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York, 4. Auflage, S. 119-143.
28. Heep A, Behrendt D, Nitsch P, Flimmers R, Bartmann P, Dembinski J (2003) Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 88:F501.
29. Hellström A, Smith LE, Dammann O (2013) Retinopathy of prematurity. *Lancet* 382:1445-1457.
30. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS (2012) Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics* 129:1019-1026.
31. Jenson A, Schumacher R (1987) Intrakranielle Blutungen : Ursache, Diagnostik und Bedeutung. *Gynäkologe* 20:52-64.
32. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 163:1723-1729.
33. Jobe AH (2011) The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 23:167-172.

34. Kenet G, Kuperman AA, Strauss T, Brenner B (2011) Neonatal IVH--mechanisms and management. *Thrombosis Research* 127:120-122.
35. Knüpfer M, Ritter J, Pulzer F, Gebauer C, Wolf N, Bläser A, Dreyhaupt J, Thome U (2017) IVH in ELBW Preterm Babies - Therapie with Recombinant Activated FVII ? *Klin Padiatr.* 229:335–341.
36. Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Spahn DR (2011) Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care.*15: R239.
37. Kuperman A, Brenner B, Kenet G (2013) Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation--ambivalent perspectives? *Thromb Res.*131:35-38.
38. Kuperman, A, Brenner B, Kenet G (2013) Intraventricular haemorrhage in preterm infants - Can we improve outcome by addressing coagulation? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* Early Online:1-3.
39. Lin PW, Stoll BJ (2006) Necrotising enterocolitis. *Lancet* 368:1271-1283.
40. Lucas A, Cole TJ (1990) Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 336:1519-1523.
41. McCormick MC (1985) The contributions of low birth weight to infant mortality and childhood mortality. *N Engl J Med.* 312:82-90.
42. McCrea HJ, Ment LR (2008) The Diagnosis, Management, and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol.* 35:777-792.

43. McDonald MM, Johnson ML, Rumack CM, Koops BL, Guggenheim MA, Babb C, Hathaway WE (1984) Role of coagulopathy in newborn intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 74:26-31.
44. McDonald MM, Koops BL, Johnson ML, Guggenheim MA, Rumack CM, Mitchell SA, Hathaway WE (1984) Timing and antecedents of intracranial hemorrhage in the newborn. *Pediatrics* 74:32-36.
45. Meyer S, Gortner L, NeoVitaA Trial Investigators (2014) Early postnatal additional high-dose oral vitamin a supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 105:182-188.
46. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group (2011) Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 31 retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 364:603-615.
47. Neary E, McCallion N, Kevane B, Cotter M, Egan K, Regan I, Kirkham C, Mooney C, Coulter-Smith S, Ni Ainle, F (2015) Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. *J Thromb Haemost.* 13:2021-2030.
48. Neary E, Okafor I, Al-Awaysheh F, Kirkham C, Sheehan K, Mooney C, Foran A, Corcoran JD, Ni Ainle F, Cotter M, McCallion N (2013) Laboratory coagulation parameters in extremely premature infants born earlier than 27 gestational weeks upon admission to a neonatal intensive care unit. *Neonatology* 104:222-227.
49. Neu J, Walker WA (2011) Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 364:255-264.
50. Neu J (2014) Probiotics and Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 41:967-978.

51. Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group (1996) Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years. *Lancet* 348:229-232.
52. Northway WH, Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med.* 276:357-368.
53. Orman G, Benson JE, Kweldam CF, Bosemani T, Tekes A, Robert de Jong M, Seyfert D, Northington FJ, Poretti A, Huisman T (2014) Neonatal Head Ultrasonography Today: A Powerful Imaging Tool! *J Neuroimaging.* 0:1-25.
54. Osborn DA, Evans N (2004) Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2:CD002055.
55. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (2014) Physiologie, Thieme-Verlag, 7. Auflage, S. 292-301.
56. Papile LA, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1.500 gm. *J Pediatr.* 92:529-534.
57. Papillon S, Castle SL, Gayer CP, Ford HR (2013) Necrotizing enterocolitis: Contemporary management and outcomes. *Adv Pediatr.* 60: 263-279.
58. Piotrowski A, Dabrowska-Wojciak I, Mikinka M Fendler W, Walas W, Sobala W, Kuczkowski KM (2010) Coagulation abnormalities and severe intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 23:601-606.

59. Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli M, Krageloh-Mann I (2007) Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight. *Lancet* 369:43-50.
60. Poralla C, Hertfelder H-J, Oldenburg J, Müller A, Bartmann P, Heep A (2012) Elevated interleukin-6 concentration and alterations of the coagulation system are associated with the development of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Neonatology* 102:270-275.
61. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, Wagenpfeil S, Heckmann M, Mildenerger E, Hilgendorff A, Flemmer AW, Frey G, Meyer S (2018) Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 116:1-8.
62. Ramenghi LA (2015) Germinal Matrix - Intraventricular Haemorrhage: still a very important brain lesion in premature infants! *J Matern Fetal Neonatal Med.* 7058 :36-37.
63. Revel-Vilk S (2012) The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology* 2012:450-454.
64. Robinson S (2012) Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts: A review. *J Neurosurg Pediatr.* 9:1-31.
65. Röhr SB, Sauer H, Gottschling S, Abdul-Khaliq H, Gortner L, Nunold H, Gräber S, Meyer S (2014) Non-neurological, steroid-related adverse events in very low birth weight infants: a prospective audit. *Swiss Med Wkly.* 144:w13954.
66. Saigal S, Doyle LW (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371:261-269.

67. Salonvaara M, Riikonen P, Kekomäki R (2003) Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 88:319-323.
68. Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD (2013) Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Dtsch Arztebl Int.* 110: 489-496.
69. Schmidt R, Lang F, Heckmann M (2010) Physiologie des Menschen Springer-Verlag Heidelberg, 31. Auflage, Kapitel 23 Blut, S. 477-502.
70. Seguin JH, Topper WH (1994) Coagulation studies in very low-birth weight infants. *Am J Perinatol.* 11:27–29.
71. Setzer ES, Webb IB, Wassenaar JW, Reeder JD, Mehta PS, Eitzman DV (1982) Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. *J Pediatr.* 100:599–605.
72. Shah D, Sinn JKH (2012) Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane database Syst Rev.* 8:CD007448.
73. Shirahata A, Nakamura T, Shimono M, Kaneko M, Tanaka S (1990) Blood coagulation findings and the efficacy of factor XIII concentrate in premature infants with intracranial hemorrhages. *Thromb Res.* 57:755-763.
74. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R (2013) Physiologie, Urban&Fischer-Verlag, 6. Auflage, Kapitel 7, Blut, S.297-334.
75. Stahl A, Göpel W (2015) Screening and Treatment in Retinopathy of Prematurity. *Dtsch Arztebl Int.* 112:730-736.

76. Stoll BJ (1994) Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 21:205–218
77. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol.* 123:991-999.
78. Thompson AM, Bizzarro MJ (2008) Necrotizing Enterocolitis in Newborns. *Drugs* 68:1227-1238.
79. Unterscheider J, Daly S, Geary MP (2013) Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: The multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 208: 290.e1-290.e6.
80. Vasudevan C, Ibhanebhor S, Manjunatha CM, Das K, Ardyll R (2010) Need for consensus in interpreting coagulation profile in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 95: F77.
81. Virchow, R (1867) Zur Pathologischen Anatomie des Gehirns. Congenitale Encephalitis und Myelitis. *Archiv f. pathol. Anat.* 38:129-138
82. Volpe JJ (1997) Brain injury in the premature infant – from pathogenesis to prevention. *Brain & Development* 19:519-534.
83. Volpe JJ (2001) Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. *Pediatr Res.* 50:553-562.
84. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache K.D, Richter R, Neymeyer J, Bergmann KE (2015) Factors for Preterm Births in Germany – An Analysis of Representative German Data (KiGGS)-Einflussfaktoren auf die

- Frühgeburt in Deutschland—Analyse der für Deutschland repräsentativen KiGGS-Daten. *Geburtsh Frauenheilk.* 75:819-826.
85. White M, Twomey A, Donoghue V, Mac Keogh L, Nolan B, O'Carroll T, Murphy JFA, Molloy EJ (2011) Decreased fibrinogen levels are associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Neonatal-Perinatal Med.* 4:133-136.
86. Whitelaw A, Aquilina K (2012) Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 97:229-234.
87. World Health Organisation (1977) WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 56:247-253.
88. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD (2009) Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 29:130-136.
89. Xia Y, Choi H, Lee K (2009) European Journal of Medicinal Chemistry Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors. *Eur J Med Chem.* 49:24-40.
90. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK (2012) Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 129:e298-304.
91. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B (2013) The Euro-Peristat Preterm Study Group\* a. Preterm birth time trends in Europe: A study of 19 countries. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 120:1356-1365.

92. Zin, Andrea; Gole GA (2013) Retinopathy of Prematurity - Incidence Today. *Clin Perinatol.* 40:185-200.
93. Zschocke S, Hansen HC (2012) Klinische Elektroenzephalographie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 3.Aulage, Kapitel 22, EEG in der Neuropädiatrie, S. 523-585.

### 7 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1</b> : Schematische Darstellung der 4 Stadien der Hirnblutung beim Frühgeborenen ....	<b>16</b>
<b>Abb. 2</b> : Schädelsonographie : Schnittebenen .....	<b>20</b>
<b>Abb. 3</b> : IVH Grad I .....	<b>20</b>
<b>Abb. 4</b> : IVH Grad II .....	<b>21</b>
<b>Abb. 5</b> : IVH Grad III .....	<b>21</b>
<b>Abb. 6</b> : Koronal- und Sagittalschnitt mit schwerem Hydrocephalus und PVL .....	<b>24</b>
<b>Abb. 7</b> : Blutgerinnung .....	<b>27</b>
<b>Abb. 8</b> : Mittleres Geburtsgewicht unserer Kohorte .....	<b>35</b>
<b>Abb. 9</b> : Häufigkeitsverteilung des Gestationsalters .....	<b>36</b>
<b>Abb. 10</b> : Schweregrad der IVH .....	<b>38</b>
<b>Abb. 11</b> : Zeitpunkt des Auftretens einer IVH .....	<b>39</b>
<b>Abb. 12</b> : Häufigkeit der IVH im zeitlichen Verlauf .....	<b>39</b>
<b>Abb. 13</b> : Anzahl der Hirnblutungen in Abhängigkeit des Geburtsgewichts .....	<b>40</b>
<b>Abb. 14</b> : Häufigkeit einer Hirnblutung (IVH) mit Schweregrad IV .....	<b>41</b>
<b>Abb. 15</b> : Gewichtsabhängige, durchschnittliche Thrombozytenwerte .....	<b>42</b>
<b>Abb. 16</b> : Gewichtsabhängige, durchschnittliche Normoblastenwerte .....	<b>43</b>
<b>Abb. 17</b> : Gewichtsabhängige, durchschnittliche Fibrinogenwerte .....	<b>44</b>
<b>Abb. 18</b> : Gewichtsabhängige, durchschnittliche INR-Werte .....	<b>45</b>
<b>Abb. 19</b> : Gewichtsabhängige, durchschnittliche PTT-Werte .....	<b>46</b>
<b>Abb. 20</b> : Gewichtsabhängige, durchschnittliche PT-Werte .....	<b>47</b>
<b>Abb. 21</b> : Gewichtsabhängige, durchschnittliche ATIII-Werte .....	<b>48</b>
<b>Abb. 22</b> : Mittlere INR-Werte in der Gruppe mit und ohne IVH .....	<b>50</b>
<b>Abb. 23</b> : Mittlere INR-Werte in Abhängigkeit des IVH-Schweregrades .....	<b>51</b>

## 8 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> : Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen.....	<b>17</b>
<b>Tabelle 2</b> : Patientendaten .....	<b>37</b>
<b>Tabelle 3</b> : Gerinnungsparameter in den verschiedenen Gewichtsklassen.....	<b>49</b>
<b>Tabelle 4</b> : Gerinnungsparameter in der Gruppe ohne und mit IVH.....	<b>52</b>

### 9 Abkürzungsverzeichnis

<b>aFVII</b> .....	aktivierter Factor VII
<b>ANS</b> .....	Atemnotsyndrom
<b>ATIII</b> .....	Antithrombin III
<b>BPD</b> .....	Bronchopulmonale Dysplasie
<b>CT</b> .....	Computertomographie
<b>EEG</b> .....	Elektroencephalographie
<b>EK</b> .....	Erythrozytenkonzentrat
<b>ELBW</b> .....	Extremely Low Birth Weight
<b>EOS</b> .....	Early Onset Sepsis
<b>FFP</b> .....	Fresh Frozen Plasma
<b>FG</b> .....	Frühgeborene
<b>IGF</b> .....	Insulin-Like Growth Factor
<b>IL-6</b> .....	Interleukin-6
<b>INR</b> .....	International Normalized Ratio
<b>IUGR</b> .....	Intrauterine Growth Restriction
<b>IVH</b> .....	Intraventrikuläre Hirnblutung
<b>LBW</b> .....	Low Birth Weight
<b>MRT</b> .....	Magnetresonanztomographie
<b>NEC</b> .....	Nekrotisierende Enterokolitis
<b>PDA</b> .....	Persistierender Ductus arteriosus
<b>PPSB</b> .....	Prothrombinkomplex-Konzentrat
<b>PT</b> .....	Prothrombinzeit
<b>PTT</b> .....	Partielle Thromboplastinzeit
<b>PVL</b> .....	Periventrikuläre Leukomalazie
<b>RDS</b> .....	Respiratory Distress Syndrome
<b>ROP</b> .....	Retinopathy of Prematurity
<b>SSW</b> .....	Schwangerschaftswoche
<b>TF</b> .....	Tissue Factor
<b>TK</b> .....	Thrombinkonzentrat

## Abkürzungsverzeichnis

---

<b>TNF<math>\alpha</math></b> .....	Tumornekrosefaktor alpha
<b>UKS</b> .....	Universitätsklinikum des Saarlandes
<b>VEGF</b> .....	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VLBW</b> .....	Very Low Birth Weight
<b>VP-Shunt</b> .....	Ventrikulo-peritonealer Shunt
<b>WHO</b> .....	World Health Organisation

### 10 Anhang

#### 10.1 Publikationen

- **Duppré P**, Sauer H, Giannopoulou EZ, Gortner L, Nunold H, Wagenpfeil S, Geisel J, Stephan B, Meyer S (2015) Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELWB infants. *Early Hum Dev.* 91:695-700. **Impact factor: 2.169**
- Meyer S, Röhr S, **Duppré P**, Bay J, Gortner L, Poryo M (2016) Neonatal thrombosis: Etiology and associated risk factors. *J Pediatr*; 175:242-3. **Impact factor: 3.874**
- Meyer S, **Duppré P**, Wissing A, Aygün A, Gortner L, Poryo M. The conundrum of nucleated red blood cells in premature infants. *Early Hum Dev.* 2016 ;95:3-4. **Impact factor: 2.169**
- Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, **Duppré P**, Ebrahimi-Fakhari D, Wagenpfeil S, Heckmann M, Mildenerger E, Hilgendorff A, Flemmer AW, Frey G, Meyer S (2018) Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 116:118. **Impact factor: 2.169**

#### 10.2 Postervorstellung

Präsentation als Poster im Rahmen der 41. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin am 22. Mai 2015 in Stuttgart.

**Duppré P**, Gortner L, Wagenpfeil S, Geisel J, Gottschling S, Meyer, S (2015) Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELWB infants. *Monatsschr Kinderheilkd.* 163:25.

### 10.3 Danksagung

Im Folgenden möchte ich einigen Personen danken, die mich bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Sascha Meyer für die Betreuung dieser Arbeit. Er hat mir die Chance gegeben, mit diesem spannenden Thema intensiv zu arbeiten. Ich danke ihm für die Unterstützung bei der Einarbeitung und dem Erlernen wissenschaftlicher und methodischer Techniken, seine Freundlichkeit, seine Einsatzbereitschaft und seine umfassenden Kenntnisse. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm intensiv, professionell und warmherzig begleitet.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Roland Forster meinen Dank aussprechen, der mich die deutsche Sprache gelehrt hat und mir somit die Möglichkeit gab, mein Studium in Deutschland durchzuführen und der mich seitdem und insbesondere bei dieser Promotionsarbeit stets unterstützt und mir Sicherheit gegeben hat.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie: an meine Mutter Patricia Duppré, an meine Schwestern Julie, Charlotte und Ninon, an meinen Partner Philippe Mehl, an meine Tante Chantal Fadda und an meine Großmütter Marie-Louise Grünhertz und Cécile Duppré. Ich danke für die Ausdauer, Ruhe und Geduld, mit der sie mir stets zur Seite standen und für die uneingeschränkte Förderung meines Studiums und die liebevolle Unterstützung, die die Anfertigung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Abschließend gebührt ein herzlicher Dank meinem bereits verstorbenen Vater, Bernard Duppré, dem ich diese Arbeit widme.

## 10.4 Bewilligung der Ethik-Kommission

		Ärztammer des Saarlandes		
		Körperschaft des öffentlichen Rechts		
Ärztammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken Ethik-Kommission		<b>Ethik-Kommission</b> Geschäftsstelle Faktoreistraße 4 66111 Saarbrücken Telefon Durchwahl (06 81) 40 03 – 216 od. 218 Telefax (06 81) 40 03 - 394 E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de Internet: www.aerztekammer-saarland.de		
Herrn Privatdozent Dr. S. Meyer Leitender Oberarzt und stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie Universitätsklinikum des Saarlandes 66421 Homburg				
Unser Zeichen:	Ihr Schreiben vom:	Ihr Zeichen:	Datum:	
57/14			08. April 2014	
<b>Klinikinternes Audit bezüglich der in der Klinik durchgeführten Diagnostik zur Erfassung der zellulären und humoralen Gerinnung bei sehr unreifen Frühgeborenen (&lt;1500 Gramm; &lt;32. SSW)</b> <b>Unsere Kenn-Nr. 57/14 (Bitte stets angeben)</b>				
Sehr geehrter Herr Kollege Meyer!				
Wir nehmen Bezug auf Ihr Schreiben vom 14.03.2014, Eingang hier: 19.03.2014, mit dem uns die o.g. Studie zur Beurteilung vorgelegt wird.				
Die Unterlagen wurden entsprechend § 6 unseres Statuts vom Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt.				
<b>Gegen die Durchführung der o. g. Studie bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken.</b>				
Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.				
Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antrags-Nummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist.				
Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abbrechen ist.				
-1-				
Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP u. der 12. Novelle AMG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gem. § 22 des Medizinproduktegesetzes sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 92 der Strahlenschutzverordnung und nach § 28g der Röntgenverordnung registriert.				
Commerzbank Saarbrücken Kto.-Nr. 53 89 200 BLZ 590 400 00	Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken Kto.-Nr. 0 001 926 209 BLZ 590 906 26	Postbank Saarbrücken Kto.-Nr. 95 15 666 BLZ 590 100 66	Bank 1 Saar Saarbrücken Kto.-Nr. 157 5007 BLZ 591 900 00	

-2-

Wir wünschen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlußberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Rettig-Stürmer  
Vorsitzender